

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB -BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**INFECTIONS ASSOCIÉES AUX SOINS EN
ONCOHÉMATOLOGIE AU CAC BLIDA**

Thèse de fin d'étude

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de « Docteur en Pharmacie »

Session juillet 2021

Présentée par :

AMTOUT Assia

BAKALEM Meriem

Encadrée par :

Dr. AZROU.S

Membres de jury :

Pr. OUKID.S : Maître de conférence A en microbiologie-USDB-.....Présidente

Dr. BENAMARA.M : Maître assistante en microbiologie-USDB-..... Examinatrice

Dr. AZROU.S : Maître assistante en microbiologie-USDB-..... Promotrice

Année Universitaire 2020-2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ ۝
صدق الله العظيم

Remerciements

Nous remercions tout d'abord, **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et la puissance pour achever ce travail.

Nos sincères remerciements s'adressent à la directrice de cette thèse **Dr. AZROUS**, pour son encadrement, sa disponibilité et son encouragement durant la réalisation de ce travail.

Nous tenons également à remercier les membres de jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance, tout particulièrement :

Pr. OUKIDS pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Nous souhaitons exprimer notre gratitude à **Dr. BENAMARA.M** pour avoir examiné et évalué cette thèse. Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

Nos grands remerciements vont également à tous nos enseignants, à l'ensemble des étudiants de notre promotion et à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce projet de fin d'étude.





Dédicaces

En ce moment particulier dans ma vie, Je tiens à dédier ce modeste travail à :

Mon cher papa,

Ecole de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes mes années d'études et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaire pour que je réussisse, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Ma chère maman,

Qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, quoique je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Soyez fière de moi aujourd'hui et voyez à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude profonde. Que dieu vous garde et vous protège pour moi mes chers parents.

À mes chères sœurs : « Laldja et Djedjiga », **à mes chers frères :** « Makhlouf et Youcef » pour l'amour et la joie qu'ils apportent dans ma vie.

À mon binôme « Meriem », **et à tous mes amis.**

Assia

Dédicaces



A mes très chers parents, Rien au monde ne pourrait compenser tous les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être et pour mon éducation. Vous êtes pour moi le symbole de l'honnêteté, de la noblesse et de la bonté. Puisse Dieu tout puissant vous procurer longue vie et bonne santé afin que je puisse vous combler à mon tour. Je vous aime beaucoup.

A mes chères sœurs Hafsa et Nabila et mes frères Said, Mohamed et Mustafa, L'affection et l'amour fraternel que vous me portez m'ont soutenu durant mes années d'études. Puisse dieu vous préserver et vous procurer bonheur et réussite.

A ma meilleure amie Ferial, ton aide, ta générosité extrême, ton soutien étaient pour moi une source de courage. J'ai le plaisir de te dédier ce modeste travail.

A mon binôme : « Assia », Je t'aime très fort.

A tous ceux qui me sont chers, et que j'ai involontairement omis de citer...qu'ils me pardonnent. Je vous dédie mon travail et je vous transmets mon très grand amour et respect.

Meriem

RESUME

Les infections associées aux soins (IAS) représentent un risque majeur de santé publique notamment chez les patients atteints d'hémopathie maligne. Le but de notre travail est de déterminer l'incidence des IAS, leurs répartitions par type d'hémopathie maligne et type d'infection ainsi que les germes en cause et leurs résistances au sein du service d'Oncohématologie du CAC Blida.

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 1 an allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020, portant sur 58 patients hospitalisés au sein du service d'Oncohématologie du CAC Blida avec 101 admissions.

Nous avons identifié 55 épisodes d'IAS chez 36 patients soit un taux de 62,07% et une incidence de 54,45 % admissions. Les patients infectés sont à prédominance masculine soit un sexe ratio de 1,25. L'âge moyen est de 39 ans avec des extrêmes allant de 16 à 66 ans. La tranche d'âge de 49 à 59 ans est prédominante.

Plus de la moitié des IAS, 52,73 % (29/55) sont observées chez les patients atteints d'une LAM et 32,73% (18/55) chez les patients atteints de LAL, 10,90 % (6/55) et 3,64 % (2/55) chez les patients atteints de LNH et de LMC respectivement.

Les bactériémies sont les plus fréquentes 31 /55 épisodes (56,36%), suivies des fongémies 12/55 (21,82%), des infections anales et des infections de la sphère ORL avec 6/55 (10,91%) et 3/55(5,45%) respectivement. Les infections génitales et les infections cutanées occupent le dernier rang avec des taux de 2/55 (3,64%) et de 1 /55 (1,82%). Aucun cas d'infection urinaire ou pulmonaire n'a été rapporté.

61 bactéries et levures sont isolées avec un taux de 45/61 (73,77%) bactéries versus 16 /61 (26,23%) de levures. Les BGN sont prédominants 26/45 (57,78%) par rapport aux CGP 19/45 (42,22%). Les espèces bactériennes les plus incriminées sont représentées par : *Klebsiella pneumoniae* qui vient en tête 14,75 % (9/61) dont (2/9) sont productrices de BLSE et (3/9) sont productrices de carbapénèmases, suivi du *Staphylocoque à coagulase négative* 13,11% (8/61) dont (8/8) sont des SCNRM, *Pseudomonas aeruginosa* 11, 48 % (7/61) et *Staphylococcus aureus* 8,19 % (5/61) dont (4/5) sont des SARM. Le taux de mortalité des patients infectés est de 13,89 % (5/36).

L'incidence des IAS et la multirésistance des germes aux antibiotiques sont inquiétantes. La surveillance épidémiologique, l'observance des mesures d'hygiène et l'utilisation judicieuse des antibiotiques sont essentiels à la lutte contre ces infections.

Mots clés : Infections associées aux soins, oncohématologie, bactériémies, *Klebsiella pneumoniae*, bactéries multi résistantes, surveillance.

ABSTRACT

HAIs represent a major public health risk, particularly in patients with hematological malignancies. The aim of our work is to determine the incidence of HAIs, their distribution by type of hematological malignancy and type of infection as well as the germs involved and their resistance in the Onco-hematology department of the CAC Blida.

This is a retrospective study spread over a period of 1 year from January 1, 2020 to December 31, 2020, involving 58 patients hospitalized in the Onco-hematology department of CAC Blida with 101 admissions.

We identified 55 episodes of HAIs in 36 patients, representing a rate of 62.07% and an incidence of 54.45% of admissions. Infected patients were predominantly male, with a sex ratio of 1.25. The mean age was 39 years with extremes ranging from 16 to 66 years. The age range of 49 to 59 years was predominant.

More than half of the HAIs, 52.73% (29/55) are observed in AML patients and 32.73% (18/55) in ALL patients, 10.90% (6/55) and 3.64% (2/55) in NHL and CML patients respectively.

Bacteremia were the most frequent episodes 31/55 (56.36%), followed by fungemia 12/55 (21.82%), anal infections and ENT infections with 6/55 (10.91%) and 3/55 (5.45%) respectively. Genital and skin infections were the least frequent with rates of 2/55 (3.64%) and 1/55 (1.82%). No cases of urinary tract or pulmonary infections were reported.

61 bacteria and yeasts were isolated with a rate of 45/61 (73.77%) bacteria versus 16/61 (26.23%) yeasts. GNB were predominant 26/45 (57.78%) versus GPC 19/45 (42.22%). The most incriminated bacterial species were represented by: *Klebsiella pneumoniae* which came first 14.75% (9/61) of which (2/9) are ESBL producers and (3/9) are carbapenemas producers, followed by *coagulase negative staphylococcus* 13.11% (8/61) of which (8/8) are SNCRM, *Pseudomonas aeruginosa* 11, 48% (7/61) and *Staphylococcus aureus* 8.19% (5/61) of which (4/5) are SARM. The mortality rate of infected patients was 13.89% (5/36).

The incidence of HAIs and the multiresistance of germs to antibiotics are worrying. Epidemiological surveillance, respect of hygiene measures and judicious use of antibiotics are essential to control these infections.

Key words: Healthcare-associated infections, onco-hematology, bacteremia, *Klebsiella pneumoniae*, multi-resistant bacteria, surveillance.

ملخص

تمثل العدوى المرتبطة بالرعاية الصحية خطراً كبيراً على الصحة العامة، خاصة لدى المرضى المصابين بأورام الدم الخبيثة. الهدف من عملنا هو تحديد مدى انتشار عدوى المرتبطة بالرعاية الصحية، وتوزيعها حسب نوع الأورام الدموية الخبيثة ونوع العدوى وكذلك الجراثيم المعنية ومقاومتها في قسم امراض الدم التابع لمركز مكافحة السرطان بالبلدية.

هذه دراسة بأثر رجعي امتدت على مدار عام واحد من 1 يناير 2020 إلى 31 ديسمبر 2020، وشملت 58 مريضاً تم نقلهم إلى المستشفى في قسم أمراض الدم التابع لمركز مكافحة السرطان بالبلدية مع 101 حالة دخول.

حددنا 55 حلقة من العدوى المرتبطة بالرعاية الصحية لدى 36 مريضاً بمعدل 62.07٪ ونسبة حدوث 54.45٪ من حالات الدخول، المرضى المصابون في الغالب هم من الذكور، اي بنسبة الجنس 1.25. كما ان متوسط العمر 39 سنة مع أقصى درجات تتراوح بين 16 و 66 سنة. النطاق العمري من 49 إلى 59 عامًا هو السائد.

أكثر من نصف الالتهابات المرتبطة بالرعاية الصحية 52.73٪ (29/55) يتم ملاحظتها لدى المرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم النخاعي الحاد و 32.73٪ (18/55) لدى مرضى سرطان الدم الليمفاوي الحاد، 10.9٪ (6/55) و 3.64٪ (2/55) بالنسبة للمرضى المصابين باللمفوما لاهودجكينية و سرطان الدم النخاعي المزمن.

تجرثم الدم هي الحلقات الأكثر شيوعاً 55/31 (56.36٪)، تليها الفطريات 55/12 (21.82٪)، التهابات الشرج والتهابات مجال الأنف والأذن والحنجرة بنسبة 55/6 (10.91٪) و 55/3 (5.45٪) على التوالي. تأتي التهابات الأعضاء التناسلية والتهابات الجلد في المرتبة الأخيرة بمعدلات 55/2 (3.64٪) و 55/1 (1.82٪). لم يتم الإبلاغ عن أي حالات عدوى في المسالك البولية أو الرئوية.

تم عزل 61 بكتيريا وخمائر بنسبة 61/45 (73.77٪) بكتيريا مقابل 61/16 (26.23٪) من الخمائر. العصيات سالبة الجرام هي السائدة 45/26 (57.78٪) مقارنة بالمكورات موجبة الجرام 45/19 (42.22٪). الأنواع البكتيرية الأكثر تجريماً تتمثل في كلبيسيلا الرئوية والتي تأتي أولاً 14.75٪ (9/61) منها (9/2) منتجة لليبوتا لاكتاماز واسعة النطاق و (9/3) منتجة للكارباينيماز.

تليها المكورات العنقودية السلبية المخثرة 13.11٪ (8/61) منها (8/8) مقاومة للميثيسيلين، الزانفة الزنجارية 11.48٪ (61/7) والمكورات العنقودية الذهبية 8.19٪ (61/5) منها (5/4) مقاومة للميثيسيلين. معدل وفيات المرضى المصابين 13.89٪ (36/5).

إن حدوث العدوى المرتبطة بالرعاية الصحية والمقاومة المتعددة للبكتيريا للمضادات الحيوية أمر مثير للقلق. تعد المراقبة الوبائية والالتزام بإجراءات النظافة والاستخدام الحكيم للمضادات الحيوية ضرورية في مكافحة هذه العدوى.

الكلمات المفتاحية: العدوى المرتبطة بالرعاية الصحية، علم الأورام، تجرثم الدم، الكلبيسيلا الرئوية، البكتيريا متعددة المقاومة، المراقبة.

Table des matières

Liste des tableaux.....	XIII
Liste des figures.....	XV
Liste des abréviations.....	XVI
INTRODUCTION	
Revue de la littérature	
CHAPITRE I : Infections associées aux soins.....	1
I.1. Définition des infections associées aux soins.....	1
I.2. Différents types d'infections associées aux soins	1
I.2.1. Infections urinaires.....	1
I.2.2. Pneumopathies.....	2
I.2.3. Infections du site opératoire.....	2
I.2.4. Bactériémies.....	2
I.2.5. Autres infections associées aux soins.....	3
I.3. Modes de transmission.....	4
I.3.1. Endogène.....	4
I.3.2. Exogène.....	4
CHAPITRE II : Les malades en oncohématologie.....	5
II.1. Rappel sur l'hématopoïèse.....	5
II.1.1. Facteurs de croissance.....	5
II.1.2. Différents compartiments de l'hématopoïèse.....	5
II.1.2.1. Compartiment des cellules souches hématopoïétiques (CSH).....	5
II.1.2.2. Compartiment des progéniteurs.....	6
II.1.2.3. Compartiment des précurseurs.....	6
II.1.2.4. Compartiment des cellules matures.....	6
II.2. Maladies en oncohématologie	7
II.2.1. Leucémies	7
II.2.1.1. Leucémies aiguës.....	7
a- Leucémie aiguë lymphoblastique.....	8
b- Leucémie aiguë myéloïde.....	8
II.2.1.2. Leucémies chroniques.....	8
a- Leucémie lymphoïde chronique.....	8
b- Leucémie myéloïde chronique.....	8
II.2.2. Lymphomes.....	9
II.2.2.1. Lymphome hodgkinien.....	9
II.2.2.2. Lymphome non hodgkinien.....	9
II.2.3. Myélomes.....	9
II.2.4. Syndromes myéloprolifératifs.....	10
II.2.5. Syndromes myélodysplasiques.....	11
II.3. Facteurs de risques de l'infection en oncohématologie.....	11
II.3.1. Rôle de la néoplasie sous-jacente.....	11

II.3.2. Effets secondaires des traitements.....	12
II.3.2.1. Chimiothérapie anticancéreuse.....	12
II.3.2.2. Greffe des cellules souches hématopoïétiques.....	12
II.3.3. Splénectomie.....	12
II.3.4. Neutropénie.....	13
II.3.5. Autres facteurs de risque.....	13
II.4. Différentes infections rencontrées en oncohématologie.....	14
II.4.1. Infections bactériennes.....	14
II.4.2. Infections fongiques.....	14
II.4.3. Infections virales.....	14
II.4.4. Infections parasitaires.....	14
CHAPITRE III : Etiologies bactériennes responsables des IAS en oncohématologie.....	15
III.1. Bactéries.....	15
III.1.1. Bacilles à gram négatif.....	15
III.1.1.1. Entérobactéries.....	15
a- Habitat.....	15
b- Caractères bactériologiques.....	15
c- Implication dans les infections associées aux soins.....	17
d- Facteurs de virulence.....	17
e- Sensibilité aux antibiotiques.....	18
f- Résistance naturelle.....	19
g- Résistance acquise.....	19
III.1.1.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21
a- Habitat.....	21
b- Caractères bactériologiques.....	21
c- Implication dans les infections associées aux soins.....	22
d- Facteurs de virulence.....	22
e- Sensibilité aux antibiotiques.....	22
f- Résistance naturelle.....	23
g- Résistance acquise.....	23
III.1.2. Cocci à gram positif.....	23
III.1.2.1. Staphylocoques.....	23
a- Habitat.....	23
b- Caractères bactériologiques.....	24
c- Implication dans les infections associées aux soins.....	25
d- Facteurs de virulence.....	26
e- Sensibilité aux antibiotiques.....	26
f- Résistance aux antibiotiques.....	26
III.1.2.2. Streptocoques oraux.....	27
a- Habitat.....	27
b- Caractères bactériologiques.....	27
c- Implication dans les infections associées aux soins.....	28
d- Facteurs de virulence.....	29
e- Sensibilité aux antibiotiques.....	29

f- Résistance aux antibiotiques.....	29
III.1.2.3. Entérocoques.....	30
a- Habitat.....	30
b- Caractères bactériologiques.....	30
c- Implication dans les infections associées aux soins.....	32
d- Facteurs de virulence.....	32
e- Sensibilité aux antibiotiques.....	32
f- Résistance naturelle.....	32
g- Résistance acquise.....	33
III.2. Bactéries multi-résistantes.....	33
III.2.1. Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi.....	33
III.2.2. Entérobactéries productrices de carbapénèmases.....	33
III.2.3. Acinetobacter baumannii multi-résistant	34
III.2.4. Pseudomonas aeruginosa multi-résistant	34
III.2.5. Staphylococcus aureus résistant à la méticilline.....	34
III.2.6. Entérocoques résistants à la vancomycine.....	34
CHAPITRE IV : Epidémiologie des IAS en oncohématologie.....	35
IV.1. En Europe.....	35
IV.2. En Afrique.....	35
IV.3. En Asie.....	36
CHAPITRE V : Diagnostic, traitement et prévention des IAS.....	39
V.1. Diagnostic.....	39
V.1.1. Infections urinaires.....	39
V.1.2. Bactériémies.....	40
V.1.3. Pneumonies.....	40
V.1.4. Infections de site opératoire.....	41
V.2. Traitement.....	42
V.2.1. Infections urinaires.....	42
V.2.2. Bactériémies.....	42
V.2.3. Pneumonies.....	43
V.2.4. Infections de site opératoire.....	43
V.3. Prévention.....	44
Etude pratique	
I. Objectifs de l'étude.....	45
II. Présentation de l'étude.....	45
II.1. Type, lieu et durée de l'étude.....	45
II.2. Population de l'étude.....	45
II.3. Critères d'inclusion.....	45
II.4. Critères de non inclusion.....	45
III. Matériel et Méthodes.....	46
III.1. Matériel: Fiche de renseignement.....	46
III.2. Méthodes.....	48
IV. Résultats.....	49
IV.1. Incidence des IAS.....	49

IV.2. Répartition des patients présentant une IAS selon le sexe.....	49
IV.3. Répartition des patients présentant une IAS selon l'âge.....	50
IV.4. Fréquence des facteurs de risque associés aux IAS.....	50
IV.5. Répartition des épisodes d'IAS.....	51
IV.6. Répartition des patients et des IAS selon le type d'hémopathie maligne.....	52
IV.7. Répartition des patients et des IAS par type d'infection.....	53
IV.8. Répartition des étiologies microbiennes des IAS.....	54
IV.9. Profil microbiologique par type d'IAS.....	56
IV.9.1. Profil microbiologique des bactériémies et des fongémies.....	56
IV.9.2. Profil microbiologique des infections anales.....	57
IV.9.3. Profil microbiologique des infections de la sphère ORL.....	58
IV.9.4. Profil microbiologique des infections génitales.....	59
IV.9.5. Profil microbiologique de l'infection cutanée.....	59
IV.10. Profil de résistance aux antibiotiques des principales étiologies bactériennes isolées.....	60
IV.10.1. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	60
IV.10.2. <i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	61
IV.10.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	62
IV.10.4. <i>Staphylococcus aureus</i>	63
IV.11. Taux de BMR des principales étiologies bactériennes isolées.....	64
IV.12. Portage de BMR et survenue des IAS.....	64
IV.13. L'évolution des patients.....	65
V. Discussion.....	66
CONCLUSION	
Références bibliographiques.....	XX
Liste des annexes.....	XXXIV
ANNEXES.....	XXXV
RESUME	
ABSTRACT	

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux caractères biochimiques de certaines <i>entérobactéries</i>	17
Tableau 2 : Phénotypes de résistance naturelle des <i>entérobactéries</i> aux béta- lactamines.....	19
Tableau 3 : Phénotypes de résistance acquise des <i>entérobactéries</i> aux béta- lactamines.....	20
Tableau 4 : Caractères de quelques espèces de <i>Staphylococcus</i>	25
Tableau 5 : Implication de <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>staphylocoques</i> à <i>coagulase négative</i> en IAS.....	26
Tableau 6 : Principaux caractères biochimiques de <i>Streptococcus mitis</i>	28
Tableau 7 : Principaux caractères biochimiques d' <i>Enterococcus faecium</i> et d' <i>Enterococcus faecalis</i>	31
Tableau 8 : Epidémiologie des IAS en oncohématologie.....	37
Tableau 9 : Fréquence des facteurs de risque associés aux AIS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	51
Tableau 10 : Répartition des patients et des épisodes d'IAS par type d'hémopathie maligne en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	52
Tableau 11 : Répartition des patients et des épisodes d'IAS par type d'infection en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	53
Tableau 12 : Répartition des étiologies microbiennes des IAS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	55
Tableau 13 : Répartition des étiologies microbiennes des bactériémies et des fongémies chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	57
Tableau 14 : Répartition des étiologies microbiennes des infections anales chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	58
Tableau 15 : Répartition des étiologies microbiennes des infections de la sphère ORL chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).	58
Tableau 16 : Répartition des étiologies microbiennes des infections génitales chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	59
Tableau 17 : Profil de résistance aux antibiotiques de <i>Klebsiella pneumoniae</i> isolées chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	60
Tableau 18 : Profil de résistance aux antibiotiques de <i>Staphylocoque</i> à <i>coagulase négative</i> isolés chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	61
Tableau 19 : Profil de résistance aux antibiotiques de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolés chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	62

Tableau 20 : Profil de résistance aux antibiotiques de <i>Staphylococcus aureus</i> isolés chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	63
Tableau 21 : Taux de BMR des principales espèces bactériennes identifiées chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	64
Tableau 22 : Portage des BMR et survenue d’IAS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	65
Tableau 23 : Les principales étiologies microbiennes des différentes séries d’études.....	69

Liste des figures

Figure 1 : Aspect des colonies de <i>Klebsiella pneumoniae</i> sur milieu gélosé.....	16
Figure 2 : Facteurs de virulence exprimés par les souches pathogènes d' <i>Escherichia coli</i>	18
Figure 3 : Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ..	21
Figure 4 : Fermentation du mannitol par des souches de <i>Staphylococcus aureus</i>	25
Figure 5 : Vue en microscope électronique d' <i>Enterococcus faecalis</i>	30
Figure 6 : La micrographie des <i>Enterococcus faecium</i> cultivées dans un milieu gélosé au sang.....	31
Figure 7 : Taux des patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	49
Figure 8 : Répartition selon le sexe des patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	49
Figure 9 : Répartition par tranche d'âge des patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	50
Figure 10 : Répartition des épisodes d'IAS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	51
Figure 11 : Répartition des patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020) représentant des infections associées de type différent.....	54
Figure 12 : Répartition des bactéries isolées selon la coloration de Gram chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	56
Figure 13 : Evolution des patients présentant des IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1 ^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).....	65

Liste des abréviations

IAS : Infections associées aux soins.
CSH : Cellules souches hématopoïétiques.
BGN : Bacilles à Gram négatif.
CGP : Cocci à Gram positif.
BGP : Bacilles à Gram positif.
ISO : Infections du site opératoire.
IU: Infections urinaires.
ml: millilitre.
IL: Interleukine.
GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.
SCF: Stem Cell Factor.
G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor.
M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor.
EPO: Érythropoïétine.
TPO: Thrombopoïétine.
CFU-S: Colony Forming Units-Spleen.
CD: Clusters de différenciation.
CFU-L: Progéniteur commun lymphoïde.
CFU-GEMM = CFU-MIX : Colony Forming Unit - Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire.
HLA-DR: Human leukocyte antigen-DR.
BOM: Biopsie Ostéomédullaire.
ADN: Acide désoxyribonucléique.
LAL: Leucémie aigue lymphoblastique.
LAM: Leucémie aigue myéloïde.
LLC : Leucémie lymphoïde chronique.
LMC : Leucémie myéloïde chronique.
LH : Lymphome hodgkinien.
LNH : Lymphome non hodgkinien.
LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules.
MM : Myélome multiple.
MH : Moelle hématopoïétique.
SMP : Syndromes myéloprolifératives.
JAK 2 : Janus kinase 2.
SMD : Syndromes myélodysplasiques.
CMV : Cytomégalovirus.
OPSI: Overwhelming Post Splenectomy Infection.
PNN: Polynucléaires neutrophiles.
L: Litre.

COP: Candidose oropharyngée.
IFI: Infections fongiques invasives.
HSV : Herpès simplex virus.
VZV : Virus varicelle-zona.
VRS : Virus respiratoire syncytial.
H₂S : Hydrogène sulfuré.
VP : Voges-Proskauer.
RM : Rouge de Méthyl.
ONPG : Ortho-nitrophényl-β-galactoside.
ODC : Ornithine-décarboxylase.
LDC : Lysine-décarboxylase.
LPS : Lipopolysaccharide.
S : Sensible.
R : Résistant.
I : Intermédiaire.
C1G : Céphalosporines de 1ère génération.
C2G : Céphalosporines de 2ème génération.
C3G : Céphalosporines de 3ème génération.
C4G : Céphalosporines de 4ème génération.
CMI : Concentrations minimales d'inhibition.
PLP : Protéines liée aux pénicillines.
IβL: inhibiteurs de β-lactamines.
BLSE : β-lactamase à spectre étendu.
pH : Potentiel hydrogène.
ADH : Arginine dihydrolase.
CO₂ : Dioxyde de carbone.
Na Cl : Chlorure de sodium.
ADNase : Désoxyribonucléase.
TSST-1 : Toxic shock syndrome toxin.
Or : Oaux.
IgA : Immunoglobuline A.
VGS : Streptocoques du groupe viridans.
MLS : Macrolide- Lincosamide- Streptogramine.
h : Heure.
°C : Degré Celsius.
asa 1 : aggregation substance.
gel E : gélatinase.
esp : enterococcal surface protéine.
BMR : Bactérie multi-résistante.
EBLSE : Entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi.
EPC : Entérobactéries productrices de carbapénèmases.
ABR : *Acinetobacter baumannii* multi-résistant.
PAR : *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant.
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

ERV : Entérocoques résistants à la vancomycine.
SCNRM : *Staphylocoque à coagulase négative* résistant à la méticilline.
CAZ-R : Résistance à la céftazidime.
IPM-R : Résistance à l'imipénème.
CIP-R : Résistance à la ciprofloxacine.
BTR : Bactéries totorésistantes.
UFC/ml : Unité formant colonie/ millilitre.
ECBU : Examen cytbactériologique des urines.
BU : Bandelette urinaire.
SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique.
TDM : Tomodensitométrie.
ECBP : Examen cytbactériologique de pus.
VAC thérapie : système Vacuum Assisted Closure.
CLIN : Comité de lutte contre les infections nosocomiales.
ANAES : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
I : Infection.

INTRODUCTION

Les infections associées aux soins (IAS) posent un véritable problème de santé publique du fait de leur fréquence, leur gravité et aussi de leur coût socio-économique qui représente une charge considérable pour les patients et pour le système de santé [1,2].

En oncohématologie, les patients présentent un risque élevé d'IAS car la gravité de leur pathologie sous-jacente nécessite souvent un traitement agressif : chimiothérapie, greffe de moelle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques (SCH), ce qui peut entraîner une immunodépression sévère et prolongée, favorisant la survenue d'infections et aggravant éventuellement le pronostic [3,4].

Ce risque est lié à d'autres facteurs tels que la neutropénie, la splénectomie, la perturbation des barrières cutanéomuqueuses et la mise en place de dispositifs invasifs [5,6,7].

Les étiologies microbiennes responsables des IAS chez les patients atteints d'hémopathies malignes et leur incidence varient d'une étude à une autre. En général, les bactéries représentent les principaux agents pathogènes incriminés dans ces dernières. Les bacilles à Gram négatif (BGN) sont les plus prédominants, suivis des cocci à Gram positif (CGP) et rarement des bacilles à Gram positif (BGP) [8,9]. De plus, le phénomène de la multirésistance aux antibiotiques est très inquiétant, il est étroitement lié au risque d'impasse thérapeutique [10,11].

Le diagnostic des IAS repose sur des critères cliniques, radiologiques, biologiques et microbiologiques. Les trois premiers critères manquent bien souvent de spécificité et/ou de sensibilité. L'examen microbiologique permet d'identifier les pathogènes responsables des infections, et de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques [12,13].

La prévention, le diagnostic précoce et le choix d'un traitement approprié sont des éléments clés pour une prise en charge cohérente.

Revue de la littérature

CHAPITRE I

Infections
associées aux
soins

CHAPITRE I : Infections associées aux soins

I.1. Définition des infections associées aux soins :

Une infection associée aux soins (IAS), également connue comme infection nosocomiale, est une infection acquise par un patient au cours des soins délivrés à l'hôpital ou dans tout autre établissement de soins, qui n'était ni présente, ni en incubation au moment de son admission. Cela inclut également les infections contractées au cours des soins mais qui ne se déclarent qu'après la sortie de l'hôpital ainsi que les infections contractées par les professionnels soignants dans le cadre de leurs activités [14].

Lorsque l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures ou un délai supérieur à la période d'incubation est couramment accepté pour définir une infection associée aux soins. Toutefois il est recommandé d'apprécier dans chaque cas la plausibilité de l'association entre la prise en charge et l'infection.

Pour les infections du site opératoire (ISO), on considère habituellement comme associée aux soins les infections survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, ou s'il y a mise en place d'un implant, d'une prothèse ou d'un matériel prothétique dans l'année qui suit l'intervention [14].

I.2. Différents types d'infections associées aux soins :

On classe les types selon la localisation des infections.

I.2.1. Infections urinaires :

Les infections urinaires (IU) sont les plus nombreuses (30%) [14]. Elles sont souvent liées à la pose de sondes urinaires [15,16,17].

Ces infections sont habituellement définies selon des critères microbiologiques comme positif en fonction de valeurs seuils :

- sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire : leucocyturie ($\geq 10^4$ leucocytes/ml) et uroculture positive ($\geq 10^3$ micro-organismes/ml) et au maximum 2 espèces microbiennes isolées.
- avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les 7 jours précédents : uroculture positive ($\geq 10^5$ micro-organismes/ml) avec au maximum 2 espèces microbiennes isolées [18].

Les bactéries responsables proviennent de la flore intestinale du patient, normale (*Escherichia coli*) ou acquise à l'hôpital (*Klebsiella multi-résistantes*) [19].

Les infections urinaires sont associées à une plus faible morbidité que les autres infections associées aux soins, mais peuvent dans certains cas provoquer une bactériémie potentiellement mortelle [19].

I.2.2. Pneumopathies :

Les pneumopathies s'observent chez plusieurs catégories de patients, principalement les patients sous ventilation artificielle dans les unités de soins intensifs [19]. Leur fréquence est de 16,7% [14].

La définition de la pneumopathie peut reposer sur des critères cliniques et radiologiques. Le diagnostic est plus spécifique lorsqu'on peut obtenir des échantillons microbiologiques quantitatifs par bronchoscopie spécialisée et protégée.

Les microorganismes colonisent l'estomac, les voies respiratoires supérieures et les bronches, et provoquent une infection pulmonaire (pneumopathie). Ils sont souvent endogènes (appareil digestif ou rhinopharynx) mais peuvent être exogènes, souvent à partir d'un appareil respiratoire contaminé [19].

Les infections à bacilles à Gram négatif (BGN) représentent près de 70 % des bactéries isolées, avec un accroissement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*, Les cocci à Gram positif (CGP) représentent 10 à 30 % des cas [20].

La pneumopathie associée à la ventilation assistée possède un taux de létalité élevé, bien que le risque attribuable soit difficile à déterminer du fait de l'importance des comorbidités [19].

I.2.3. Infections du site opératoire :

Les infections du site opératoire (ISO) sont également fréquentes (13,5 %) [14], leur incidence varie de 0,5% à 15% selon le type d'intervention et l'état général du patient [21,22,23].

L'ISO se définit par la présence de pus provenant d'une des localisations suivantes :

- partie superficielle de l'incision chirurgicale (peau et tissus sous cutanés).
- partie profonde de l'incision chirurgicale (tissus mous profonds en dessous de l'aponévrose).
- cavité ou organe à proximité ou à distance du site opératoire mais lié(e) à l'intervention.

Microbiologiquement, elle se définit par une contamination supérieure à 10^5 micro-organismes par gramme de tissu [24].

Le Staphylocoque doré reste le germe numéro 1 dans tous les sites opératoires, en dehors de la chirurgie abdominale où les bâtonnets Gram négatifs prévalent [25,26,27].

Ces infections contribuent significativement à une prolongation du séjour hospitalier, à la morbidité et parfois même à la mortalité du patient [28].

I.2.4. Bactériémies :

Les bactériémies représentent 10,1% des IAS [14]. Leur incidence est en augmentation, en particulier pour certains micro-organismes comme *Staphylocoque à coagulase négative* multi-résistant et *Candida spp* [19].

Elles sont définies comme suit :

- Hémocultures positives prélevées > 48h après l'admission chez un patient sans signes infectieux à l'admission.
- Hémocultures positives prélevées < 48h après l'admission :
 - Chez un patient avec une hospitalisation antérieure datant de moins de 7 jours et le germe isolé est un germe essentiellement nosocomial.
 - Chez un patient opéré dans le mois précédent (ou dans l'année si matériel prothétique) et présentant des signes d'infection du site opératoire [29].

L'infection peut se développer au point d'insertion cutané d'un dispositif intravasculaire ou sur le trajet sous-cutané d'un cathéter (infection du tunnel). Les micro-organismes qui colonisent le cathéter à l'intérieur du vaisseau peuvent provoquer une bactériémie sans infection externe visible.

Les principaux facteurs de risque sont la durée du cathétérisme, le niveau d'asepsie lors de l'insertion, et les soins continus une fois le cathéter en place. [19]

Le *staphylocoque à coagulase négative* et *Staphylococcus aureus* représentent 40 % à 50 % des bactériémies, en particulier celles associées aux cathéters, Les entérobactéries (en particulier *Escherichia coli*), *Pseudomonas aeruginosa* et *Candida sp* sont également isolés [20].

Ces infections possèdent un taux de létalité élevé, plus de 50 % pour certains micro-organismes [19].

I.2.5. Autres infections associées aux soins :

Les infections décrites plus haut sont les quatre types les plus fréquents et les plus importants, mais il existe de nombreux autres sites potentiels d'infection, par exemple:

- Infections de la peau et des tissus mous : les plaies ouvertes (ulcères, brûlures, escarres) favorisent la colonisation bactérienne et peuvent conduire à une infection généralisée.
- La gastro-entérite est l'infection la plus fréquente chez l'enfant, avec un rotavirus comme principal agent pathogène. Dans les pays développés, *Clostridium difficile* est la cause principale des gastro-entérites chez l'adulte.
- Sinusites, autres infections de la sphère ORL, infections de l'œil et de la conjonctive.
- Endométrite et autres infections de l'appareil génital après l'accouchement [19].

I.3. Modes de transmission :

Les IAS peuvent être d'origine endogène ou exogène.

I.3.1. Endogène :

Elles sont à l'origine de la grande majorité des infections liées aux soins dont le réservoir principal des germes est constitué par les malades eux-mêmes, qui s'infectent avec les germes de la flore dont ils sont porteurs (flore saprophyte), que ce soit leur flore résidente normale, ou une flore modifiée, transitoire, acquise lors de l'hospitalisation. Cette flore «endogène» est riche et variée selon les sites de colonisation naturels cutanés ou muqueux, rendant compte de la diversité des étiologies possibles [30].

I.3.2. Exogène :

L'environnement et l'entourage du patient représentent une autre source de germes, mais ces derniers sont moins fréquents que les précédents, il peut s'agir soit :

- De germes provenant d'un autre malade (Hétéro-infection ou infection croisée) : la transmission étant le plus souvent manu portée par le personnel soignant intervenant auprès de plusieurs patients, disséminant ainsi les germes d'une personne malade à l'autre [31].
- De germes provenant de personnes venant de l'extérieur (Xéno-infection) : personnel soignant, visiteurs ou sous-traitants, et présentant eux-mêmes une pathologie infectieuse, déclarée ou en cours d'incubation [32].
- Due à une contamination de l'environnement hospitalier (Exo-infection): liée à des avaries techniques : eau polluée, air, alimentation, ou bien du matériel ou d'instrument mal décontaminé, non désinfecté ou non stérilisé, surtout pour ce qui est du matériel d'intubation et de ventilation manuelle ou artificielle [18,32].

CHAPITRE II

Les malades en oncohématologie

CHAPITRE II : Les malades en oncohématologie

II.1. Rappel sur l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est définie comme l'ensemble des mécanismes aboutissant à la production continue et régulée des cellules sanguines des différentes lignées cellulaires à partir de cellules souches hématopoïétiques (CSH) [33].

Au cours de la vie fœtale, l'hématopoïèse se déroule d'abord dans les îlots sanguins de la vésicule vitelline puis dans le foie, la rate et les ganglions lymphatiques. Chez l'adulte, elle se déroule uniquement dans la moelle osseuse [34].

II.1.1. Facteurs de croissance :

Pour assurer une hématopoïèse efficace, les CSH ont besoin d'un microenvironnement médullaire spécifique, de vitamines et d'oligo-éléments comme les vitamines B9 et B12 mais surtout de facteurs de croissance spécifiques, agissant comme des "hormones hématopoïétiques". On peut distinguer 3 types de facteurs de croissance :

- **Facteurs multipotents :**

Ils permettent la survie et la différenciation des CSH. Ce sont l'IL 3 et le GM-CSF (Colony Stimulating Factor) que l'on retrouve à tous les stades de différenciation de la lignée myéloïde.

- **Facteurs de promotion :**

Ils augmentent le nombre de CSH et les sensibilisent à l'action des autres facteurs de croissance. Ce sont principalement l'IL 1, l'IL 4, l'IL 6 et le SCF (Stem Cell Factor).

- **Facteurs restreints :**

Ils agissent sur les cellules souches déjà engagées en favorisant la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs. Ce sont le G-CSF, le M-CSF, l'IL 4, l'IL 5, l'IL 6, l'EPO et la TPO [35].

II.1.2. Différents compartiments de l'hématopoïèse :

II.1.2.1. Compartiment des cellules souches hématopoïétiques (CSH):

Le point de départ de l'hématopoïèse est une CSH dite primitive qui est multipotente [36].

Les CSH se caractérisent par une capacité d'auto renouvellement pour le maintien d'un pool cellulaire permanent (assurant la descendance) et une capacité d'engagement en différenciation de façon irréversible vers une lignée cellulaire donnée. Appelées CFU-S (Colony Forming Units-Spleen), 95% d'entre elles sont présentes dans la moelle où elles ne représentent qu'environ 1% des cellules hématopoïétiques [33].

Les CSH sont non identifiables morphologiquement (forme de petits lymphocytes), elles expriment le marqueur de surface CD34 et conservent leurs propriétés après congélation à - 196° (Azote liquide), caractéristique importante en thérapie cellulaire (greffe) [37].

II.1.2.2. Compartiment des progéniteurs :

La première différenciation d'une cellule souche multipotente après sa mise en cycle se fait vers la lignée lymphoïde ou vers la lignée myéloïde [37].

Il existe donc 2 types de progéniteurs :

- Le progéniteur lymphoïde, appelé CFU-L, va former les deux types de lymphocytes, T et B.
- Le progéniteur myéloïde, appelé CFU-GEMM (Colony Forming Unit - Granuleuse, Erythrocytaire, Macrophage et Mégacaryocytaire) ou CFU-MIX, va former le reste des cellules sanguines.

Les progéniteurs perdent progressivement leur capacité d'autorenouveaulement au fur et à mesure de leur avancement dans la différenciation. Ils restent peu nombreux et non identifiables morphologiquement [35,38,39,40].

Ils acquièrent les marqueurs immunologiques CD 33 et HLA-DR en plus du CD 34 déjà présent au stade de cellule souche multipotente [37].

II.1.2.3. Compartiment des précurseurs :

Ils sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée. Avec acquisition des marqueurs embryonnaires spécifiques des différentes lignées.

Le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire terminale. Ils sont localisés dans la moelle osseuse et explorés par le myélogramme et la BOM (Biopsie Ostéoméduillaire) [37].

Les plus immatures sont les myéloblastes, les proérythroblastes, les mégacaryoblastes, les lymphoblastes et les monoblastes [35,38,39,40].

Durant leur différenciation, on observe des modifications morphologiques :

- la diminution de la taille cellulaire.
- la diminution du rapport nucléo-cytoplasmique.
- la disparition des nucléoles.
- la condensation de la chromatine [39].

II.1.2.4. Compartiment des cellules matures :

Les précurseurs vont subir une maturation, engendrant des modifications spécifiques :

- du noyau (ex : polylobulation dans la lignée granuleuse).
- du cytoplasme (ex : granulations spécifiques de la lignée granuleuse).
- de la membrane (ex : apparition de protéines membranaires spécifiques reconnaissables par anticorps monoclonaux) [39].

Parallèlement à la maturation, il se produit une division cellulaire à chaque stade de maturation. Selon les lignées, il se produit entre 3 et 5 mitoses de sorte qu'un précurseur peut donner naissance à 16 cellules filles et fournit donc une quantité de cellules suffisante à l'homéostasie sanguine [39].

Seules les cellules terminales, matures et fonctionnelles, vont passer dans le sang : polynucléaires, hématies, plaquettes, lymphocytes et monocytes. Pour la plupart de ces cellules le sang ne représente qu'un lieu de passage et de transport entre leur lieu de production (la moelle) et le lieu de leurs fonctions (les tissus). Les lymphocytes et les monocytes seront de plus capables de nouvelles différenciations après leur séjour sanguin [37].

Au sein de l'hématopoïèse, on distingue [41]:

- La myélopoïèse, permettant la production des cellules myéloïdes (hématies, polynucléaires, monocytes, plaquettes),
- La lymphopoïèse permettant la fabrication des lymphocytes B, T et NK.

II.2. Maladies en oncohématologie :

Les hémopathies malignes sont l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes qui résultent d'une altération de la balance physiologique concernant la prolifération et la différenciation des cellules sanguines [42,43].

La plupart des hémopathies malignes n'ont pas d'étiologie identifiée. Elles résultent probablement de mutations qui se produisent dans un clone cellulaire, suite à des accidents survenus sur l'ADN lors de sa duplication au cours des mitoses [42].

Les principaux cancers hématologiques sont :

- Les leucémies.
- Les lymphomes.
- Les myélomes.
- D'autres cancers moins courants, tels que les syndromes myélodysplasiques et les syndromes myéloprolifératifs [44].

II.2.1. Leucémies:

Selon le caractère évolutif, les leucémies sont réparties en deux types: aigue et chronique.

II.2.1.1. Leucémies aigues :

Constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « blaste » [45].

Selon le type cytologique des cellules blastiques, on distingue deux grandes variétés de leucémie aiguë : lymphoblastique et myéloblastique [46].

La leucémie aigue lymphoblastique (LAL) est majoritaire chez l'enfant entre 2 et 10 ans et personnes âgées (> 70 ans) alors que la leucémie aigue myéloïde (LAM) atteint plus souvent l'adulte (80%) après 50 ans [47].

a- Leucémie aigue lymphoblastique (LAL) :

LAL survient lorsque des cellules lymphoïdes immatures et anormales s'accumulent dans la moelle osseuse ce qui entraîne un blocage de la maturation des cellules normales, qui produisent normalement des lymphocytes fonctionnels avec perturbation de celle des autres lignées sanguines (globules rouges, plaquettes) [48].

b- Leucémie aigue myéloïde (LAM) :

LAM se caractérise par l'expansion clonale de cellules immatures (blastes) appartenant à la lignée myéloïde bloquées dans leur différenciation et ayant perdu leur capacité à répondre aux régulateurs de la prolifération [49]. Elles ont pour origine soit la transformation d'une cellule souche, soit d'un progéniteur hématopoïétique myéloïde plus ou moins engagé dans un lignage [50].

Elle comprend un certain nombre de sous-types et de néoplasies précurseurs qui se distinguent les uns des autres par leur morphologie, leur immunophénotype, leur cytochimie et leurs anomalies génétiques [51].

II.2.1.2. Leucémies chroniques :

Les leucémies chroniques regroupent essentiellement :

a- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

La LLC est définie par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes B matures monoclonaux, d'immunophénotype caractéristique dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires.

L'âge moyen d'un patient atteint de cette maladie est de 70 ans. Elle est extrêmement rare chez l'enfant [51].

b- Leucémie myéloïde chronique (LMC) :

La LMC est définie par une prolifération clonale de la cellule souche pluripotente hématopoïétique qui concerne essentiellement la lignée granulocytaire et prédomine dans la moelle osseuse avec une métaplasie myéloïde de la rate et du foie.

Cette hémopathie est caractérisée par une anomalie chromosomique unique acquise dite chromosome Philadelphie qui correspond à un chromosome 22 raccourci [52]

L'âge médian au moment du diagnostic est de 55 ans mais la maladie atteint toutes les classes d'âges [53], avec prédominance masculine [54,55].

II.2.2. Lymphomes :

Les lymphomes sont des cancers du système lymphatique se développant au dépend des lymphocytes. Ils sont caractérisés par des proliférations cellulaires malignes ayant pris naissance dans un organe lymphoïde secondaire : nœuds lymphatique, rate ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (digestives et respiratoires notamment).

Ils sont souvent révélés par la découverte d'une adénopathie pouvant s'étendre à n'importe quelle partie du système lymphatique. Les deux types de lymphocytes sont concernés : lymphocytes B (85% des cas) et lymphocytes T (15%). Il est distingué deux principaux types de lymphome : les lymphomes hodgkiniens (LH) et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) [56,57].

II.2.2.1. Lymphome hodgkinien (LH) :

Les LH sont caractérisés par la présence au sein des ganglions d'une cellule tumorale bien spécifique, la cellule de Sternberg [58].

Ils touchent souvent les personnes jeunes. Un premier pic est constaté entre 15 et 35 ans. Le deuxième pic concerne les patients plus âgés, de plus de 65 ans. Cette maladie est plus rencontrée chez les hommes que les femmes [47].

II.2.2.2. Lymphome non hodgkinien (LNH) :

Les LNH constituent un groupe hétérogène de proliférations malignes des cellules lymphoïdes (B ou T) d'origine extra-médullaire. 80 à 85 % touchent les lymphocytes B et moins de 15 à 20 % se développent à partir des lymphocytes T. Chacun de ces lymphomes a un aspect différent au microscope, un type cellulaire différent, et va entraîner des symptômes et un mode de progression différents. Ils sont plus fréquents que les lymphomes d'Hodgkin [59].

Le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) représente la forme la plus fréquente des LNH mais est hétérogène tant sur le plan histologique que clinique [47].

II.2.3. Myélomes :

Le myélome multiple (MM), anciennement appelé maladie de Kahler, est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération de plasmocytes tumoraux clonaux envahissant la moelle hématopoïétique, et produisant le plus souvent une immunoglobuline monoclonale détectable dans le sang et les urines [60].

Les principales caractéristiques du MM résultent de l'accumulation anormale de cellules myélomateuses dans la moelle hématopoïétique (MH), entraînant :

- Des perturbations fonctionnelles de la MH se traduisant par une anémie et/ou une leucothrombopénie.
- Une destruction et invasion de l'os et des zones situées autour de la MH.
- Production et libération de protéine monoclonale des cellules myélomateuses dans la circulation sanguine et/ou dans l'urine.

- Altération des fonctions immunitaires, se traduisant par une hypogammaglobulinémie et une susceptibilité accrue aux infections. Le risque d'infection est en parallèle favorisé par la leucopénie [61].

L'âge médian des patients au moment du diagnostic est compris entre 63 et 70 ans, moins de 2% des patients étant touchés avant 40ans [47].

II.2.4. Syndromes myéloprolifératifs :

Les syndromes myéloprolifératives (SMP) sont des proliférations anormales des cellules souches de la moelle osseuse, qui peuvent se manifester par une augmentation des globules rouges, des plaquettes, ou des globules blancs dans la circulation et parfois une augmentation de la fibrose dans la moelle osseuse avec hématopoïèse extra-médullaire consécutive (production de cellules à l'extérieur de la moelle). La LMC appartient aussi aux SMP [62].

• Polyglobulie essentielle :

La polyglobulie essentielle ou maladie de Vaquez est une néoplasie myéloproliférative chronique caractérisée par une augmentation des globules rouges morphologiquement normaux (sa caractéristique principale), mais également des globules blancs et des plaquettes.

Cette pathologie est caractérisée par des mutations du gène JAK2. L'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 60 ans, mais il est beaucoup plus précoce chez les femmes, qui peuvent se présenter au cours de leur deuxième et troisième décennie.

La transformation en leucémie aiguë est rare et peut prendre de nombreuses années à se développer. Le risque de transformation est accru par l'exposition à des agents alkylants [63].

• Myélofibrose primitive :

La myélofibrose primitive résulte d'une prolifération clonale de la cellule-souche multipotente de la moelle. Ces cellules progénitrices de la myélofibrose primitive stimulent les fibroblastes de la moelle osseuse (qui ne font pas partie de la transformation néoplasique) à sécréter des quantités excessives de collagène. Le pic de fréquence de la myélofibrose primitive se situe entre 50 et 70 ans et est surtout observé chez les hommes [64].

• Thrombocytémie essentielle :

La thrombocytémie essentielle est un trouble clonal des cellules souches hématopoïétiques qui entraîne une augmentation de la production de plaquettes. Elle se produit habituellement avec des pics bimodaux, un pic précoce chez les jeunes femmes et un pic plus tardif après 50 ans chez la femme et chez l'homme [65].

II.2.5. Syndromes myélodysplasiques :

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) désignent un groupe hétérogène de maladies clonales touchant les cellules souches hématopoïétiques, aboutissant à des anomalies qualitatives et quantitatives des trois lignées myéloïdes, se traduisant par une hématopoïèse inefficace, classiquement révélés par des cytopénie(s) et un risque augmenté de transformation en leucémie aiguë avec arrêt de la différenciation cellulaire [66].

Généralement, les SMD touchent les personnes âgées, la majorité des patients ayant plus de 65 ans, et peuvent évoluer dans 30% des cas environ vers une maladie plus grave (LAM) [67].

II.3. Facteurs de risque de l'infection en oncohématologie :

L'infection est une cause importante de mortalité chez les patients d'oncohématologie.

Sa survenue est dépendante de plusieurs facteurs liés au type d'immunodépression causée par la pathologie cancéreuse elle-même et ses traitements, mais également elle peut être favorisée par d'autres facteurs.

II.3.1. Rôle de la néoplasie sous-jacente :

La pathogenèse des infections rencontrées dans les hémopathies malignes est liée prioritairement à une dysfonction des mécanismes de l'immunité innée et/ou adaptative inhérente à la maladie primaire et au traitement de celle-ci.

Les déficits de l'immunité humorale sont liés à une atteinte des immunoglobulines touchant les plasmocytes (MM) ou les lymphocytes B (LLC). Le MM provoque une hypogammaglobulinémie, associée à un déficit du complément et un déficit des cellules dendritiques qui favoriseront les infections bactériennes à bacille gram positif (BGP) ou bacille gram négatif (BGN) [68,69].

Les LLC présentent à la fois une immunodépression cellulaire et humorale, avec l'hypogammaglobulinémie et un déficit de l'activation du complément et de la fonction des neutrophiles et monocytes. Ces patients peuvent réactiver des herpes virus et sont plus sensibles aux infections par le pneumocoque, l'*Haemophilus spp* ou le méningocoque [70].

Alors que les patients atteints de LH et LNH vont présenter un trouble de l'immunité cellulaire qui va favoriser les infections à bactéries atypiques comme les légionelloses, les salmonelloses, réactivations ou infections herpétiques et les pneumocystoses.

Les Leucémies aiguës réalisent préférentiellement une atteinte de la fonction phagocytaire macrophagique et des polynucléaires, ce qui provoque une neutropénie profonde et durable qui favorise les infections bactériennes (gram négatif, gram positif, anaérobies) et fongiques (de type *Aspergillus spp*, *Fusarium spp* ou zygomycètes) [71,72].

II.3.2. Effets secondaires des traitements :

II.3.2.1. Chimiothérapie anticancéreuse :

De façon générale, la chimiothérapie anticancéreuse prédispose aux infections par diminution de l'effet bactéricide, de la phagocytose et du chimiotactisme des polynucléaires.

Pour les hémopathies malignes, les traitements les plus utilisés sont : les agents cytotoxiques (ex: Anthracyclines, Aracytine..) et les anticorps monoclonaux (ex : Rituximab..) associés ou non à une corticothérapie qui provoqueront généralement une neutropénie profonde, prolongée ou de courte durée. Les patients sont donc susceptibles de présenter des infections bactériennes, virales et fongiques [71,73,74].

II.3.2.2. Greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) :

Les infections liées à la transplantation résultent de la neutropénie sévère post-greffe et de l'immunodéficience qui se prolonge parfois jusqu'à un an après la transplantation.

Les premiers 30 jours post greffe se caractérisent par une faible incidence d'infections bactériennes. Les infections à *Staphylococcus aureus* et à *staphylocoque à coagulase négative* sont les plus fréquentes, principalement, chez les patients qui portent un cathéter central.

Dans la période J+30 à J+100 post-greffe, les agents pathogènes le plus rencontrés sont les virus du groupe Herpès et plus particulièrement le cytomégalovirus (CMV), Le taux de mortalité de ces infections est élevé, de l'ordre de 15-20 % des cas. Les bactéries encapsulées comme *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* sont à risque d'infections potentiellement mortelles [75,76].

Les infections sont rares au-delà de 100 jours, la pneumopathie interstitielle diffuse causée par le CMV ou *Pneumocystis carinii* est l'une des pathologies tardives les plus graves dont la mortalité dépasse 60 % [75].

II.3.3. Splénectomie :

La splénectomie expose les patients à un risque infectieux non négligeable d'incidence de 3,2% et de mortalité de 1,4%.

La rate est un organe lymphoïde secondaire qui joue un rôle protecteur contre l'infection et régulateur de l'immunité par sa capacité à relier l'immunité adaptative et innée.

Généralement, les bactéries opsonisées sont éliminées efficacement dans la rate et le foie.

Les bactéries encapsulées sont faiblement opsonisées et sont éliminées uniquement au niveau de la rate. Cependant les patients splénectomisés sont particulièrement exposés aux infections à germes encapsulés (avec comme chef de file *Streptococcus pneumoniae* puis *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*).

Le syndrome septique post-splénectomie ou «Overwhelming Post Splenectomy Infection » (OPSI) étant la pathologie infectieuse la plus redoutée avec une mortalité de 50 à 70% en 48h caractérisée par un sepsis fulminant mortel dans plus d'un cas sur deux [77].

II.3.4. Neutropénie :

La neutropénie est définie comme un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1,5 Giga/L. Elle est caractérisée par sa durée, courte ou longue [78].

La durée et la profondeur de la neutropénie sont deux facteurs de risque de survenue d'infections [79].

- La durée :

-Courte (< 7–10 jours) prédisposent aux infections à BGN, à Gram positif, et à *Candida spp.*

-Prolongée (> 7–10 jours) prédisposent en outre à l'aspergillose et aux candidoses disséminées [80].

- La profondeur :

La neutropénie sévère (agranulocytose) est définie par un nombre de PNN inférieur à 0,5 Giga/L (grade 4). À ce stade, le risque de développer une infection est important alors qu'il est faible entre 0,5 et 1 Giga/L. Les patients ayant moins de 0,1 Giga/L de PNN présentent un risque infectieux maximal [79].

La neutropénie induite par la chimiothérapie favorise les infections bactériennes et mycosiques [80].

II.3.5. Autres facteurs de risque :

- La radiothérapie favorise une immunodépression locale, la candidose oropharyngée (COP) est une infection retrouvée fréquemment lors de la prise en charge des patients par radiothérapie [81]. Par contre, l'irradiation corporelle totale favorise la neutropénie qui facilite l'émergence des pneumopathies bactériennes ou fongiques [82].

- Les immunosuppresseurs : La ciclosporine, l'azathioprine ou le sérum antilymphocytaire exposent à une immunodépression de type cellulaire.

- L'âge (surtout âge extrême) :

-Avant 1 an : les nouveau-nés et beaucoup plus les prématurés, dont le système immunitaire est immature [83].

-Après 65 ans : une polymédication, des affections chroniques concomitantes et une défense immunitaire amoindrie [84].

- L'altération des barrières cutanéomuqueuses qui est due à la toxicité de certains médicaments responsable des mucites bucco-pharyngées et gastro-intestinales (chimiothérapie, radiothérapie et thérapie ciblée) [85].

- La mise en place des dispositifs invasifs qui sont associés à un risque infectieux non négligeable (60% des IAS auraient pour origine un dispositif invasif).

Les bactériémies liées aux cathéters vasculaires, les infections urinaires associées au sondage vésical et les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique sont les plus fréquentes [7].

II.4. Différentes infections rencontrées en oncohématologie :

II.4.1. Infections bactériennes :

Les infections bactériennes restent toujours une préoccupation constante en oncohématologie, du fait de leur gravité potentielle. Malgré les progrès considérables de la thérapeutique anti-infectieuse, elles restent une cause majeure de mortalité chez ces malades.

Les germes les plus fréquents sont les bacilles à Gram négatif (ex : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*...), suivis de cocci à Gram positif (ex : *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, entérocoques....) [86].

II.4.2. Infections fongiques :

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des infections opportunistes dont l'incidence est en constante augmentation notamment chez les patients d'oncohématologie. En effet, les maladies hématologiques et la greffe de CSH constituent des terrains favorisant ces infections. Les candidoses et les aspergilloses représentent les deux IFI les plus fréquentes [87]. *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment impliquée dans les IFI (56%) des cas [88].

Les IFI restent redoutables avec une mortalité élevée qui est estimée à 30% dans les candidémies et les aspergilloses et à 50% dans les mucormycoses [89,90].

II.4.3. Infections virales :

En oncohématologie, les infections virales sont rencontrées après greffe de CSH, mais aussi au cours des traitements de leucémie aigüe, de maladie d'hodgkin ou lors de l'utilisation des médicaments très immunosuppresseurs. La gravité des infections virales est proportionnelle au degré du déficit immunitaire cellulaire.

Les virus en cause sont essentiellement les virus du groupe herpès : Herpès simplex virus (HSV), virus varicelle-zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). Les virus respiratoires classiques (virus respiratoire syncytial (VRS), les virus influenzae et parainfluenzae) sont aussi responsables d'infections chez les sujets immunodéprimés [91].

II.4.4. Infections parasitaires :

Les infections parasitaires représentées par la toxoplasmose, pneumocystose et l'anguillulose, quoique moins fréquentes, peuvent être responsables d'atteintes graves dans un terrain d'immunodépression.

Les infections à pneumocystose et toxoplasmose ne sont pratiquement rencontrées que chez les allogreffés de la moelle osseuse [92].

CHAPITRE III

Etiologies

bactériennes des

IAS en

oncohématologie

CHAPITRE III : Etiologies bactériennes des IAS en oncohématologie

III.1. Bactéries :

Les IAS constituent une cause majeure de mortalité et de morbidité chez les patients atteints d'hémopathies malignes [11], touchant beaucoup plus la population neutropénique avec un risque de 77,3% [8]. Les bacilles à Gram négatif représentent les principaux agents pathogènes incriminés dans ces dernières [11].

III.1.1. Bacilles à Gram négatif (BGN) :

III.1.1.1. Entérobactéries :

Les entérobactéries ou (Enterobacteriaceae) constituent une famille bactérienne hétérogène très importante, qui regroupe plus d'une quarantaine de genres et de plusieurs dizaines d'espèces. Elle représente près des trois quarts des isollements d'un laboratoire de bactériologie médical [93,94].

a- Habitat :

Les entérobactéries sont des hôtes normaux ou pathologiques du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux à sang chaud relativement peu rencontrées dans d'autres sites du corps. Dans l'intestin terminal, ces bactéries représentent plus de 10% de la flore totale [95].

Cette localisation digestive n'est pas exclusive. Elles sont également retrouvées dans l'environnement (sols, eaux...) [96].

b- Caractères bactériologiques :

- Morphologie :

Toutes les entérobactéries ont une morphologie habituellement typique de type bacilles à Gram négatif de 2 à 3 µm de long sur 0,6 µm de large, généralement polymorphes.

Les espèces mobiles les plus nombreuses le sont grâce à une ciliature péritriche. Certaines sont immobiles (ex : *Klebsiella*).

La présence d'une capsule visible au microscope est habituelle chez les *Klebsiella*. La plupart des espèces pathogènes pour l'homme possèdent des pilis ou (fimbriae) qui sont des facteurs d'adhésion [97,98].

- Caractères culturels :

Les entérobactéries poussent facilement sur les milieux ordinaires en 24 heures à 37°C en aérobiose et en anaérobiose. Leurs exigences nutritionnelles sont, en général, réduites et la plupart se multiplient en milieu synthétique avec une source de carbone simple comme le glucose.

Sur milieux gélosés, les colonies d'entérobactéries sont habituellement lisses, brillantes, de structure homogène (type smooth). Cet aspect peut évoluer après cultures successives pour donner des colonies à surface sèche rugueuse (type rough).

Les *Klebsiella* forment des colonies souvent très muqueuses, larges et luisantes. Les *Proteus* ont tendance à envahir la gélose et à y former un tapis uniforme. En milieu liquide, les entérobactéries occasionnent un trouble uniforme du bouillon [97,98].

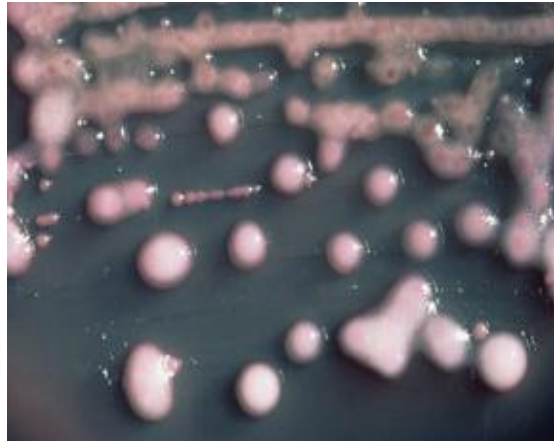


Figure 1 : Aspect des colonies de *Klebsiella pneumoniae* sur milieu gélosé [99].

- Caractères biochimiques :

- **Les principaux caractères biochimiques communs :**

- ❖ Fermentation du glucose avec ou sans production de gaz.
- ❖ Réduction des nitrates en nitrites.
- ❖ Oxydase négative.
- ❖ Catalase positive (à l'exception de *Shigella dysenteriae* sérotype 1).

- **Les caractères de différenciation :**

Les caractères biochimiques de différenciation utilisent des tests qui étudient:

- ❖ Le métabolisme protéique (Par exemple: présence d'uréase, production d'indole, dégradation du tryptophane).
- ❖ La fermentation des sucres (Par exemple: lactose, saccharose).
- ❖ La capacité d'utiliser le citrate comme seule source de carbone.
- ❖ La production d'enzymes (décarboxylases, désaminases).
- ❖ La production d'hydrogène sulfuré (H₂S) [96,100].

Tableau 1 : Principaux caractères biochimiques de certaines entérobactéries.

Caractéristiques	<i>Escherichia coli</i> [101]	<i>Klebsiella pneumoniae</i> [102]	<i>Enterobacter cloacae</i> [103]	<i>Proteus mirabilis</i> [104]
Glucose	+	+	+	+
H₂S	-	-	-	+
Gaz	+	+	+	+
Citrate	-	+	+	+
Indole	+	-	-	-
Uréase	-	+	-	+
VP	-	+	+	-
RM	+	-	-	+
ONPG	+	+	+	-
ODC	+/-	-	+	+
LDC	+	+	-	-

(+) : Positive, (-) : Négative, (+/-) : Variable.

VP : Voges-Proskauer, **RM** : Rouge de Méthyl, **ONPG** : Ortho-nitrophényl-β-galactoside

ODC : Ornithine-décarboxylase, **LDC** : Lysine-décarboxylase.

c- Implication en infections associées aux soins :

Dans le cadre des infections associées aux soins (infections urinaires, infections pulmonaires, bactériémies, infections des plaies et du système nerveux central), les entérobactéries représentent environ 30 à 35 % des bactéries isolées, tous sites confondus et 80 % de l'ensemble des bacilles à Gram négatif [105].

d- Facteurs de virulence :

Les souches pathogènes diffèrent des souches commensales par l'expression de facteurs de virulence. Chez les entérobactéries, on distingue :

- L'endotoxine qui fait partie du lipopolysaccharide (LPS) produite par toutes les entérobactéries et est responsable de nombreuses manifestations systémiques de l'infection. La réaction d'endotoxine s'accompagne d'une infection bactérienne à entérobactéries, en particulier une bactériémie.
- Les exotoxines produites par certaines espèces et souches peuvent provoquer des diarrhées.
- Les antigènes d'adhésion ou adhésines sont représentés par les fimbriae sur certaines espèces, favorisant l'adhésion au côlon, à la vessie ou à d'autres tissus.

- La capsule polysaccharidique rend la phagocytose plus difficile (ex : chez *Klebsiella* et certaines souches d'*Escherichia coli*).
- Les systèmes de captation du fer (sidérophores) afin de se procurer le fer ferrique (ex : chez *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*...).
- La résistance aux antibiotiques se développe rapidement, généralement codée sur un plasmide, qui peut être transférée à des bactéries apparentées [106,107,108].

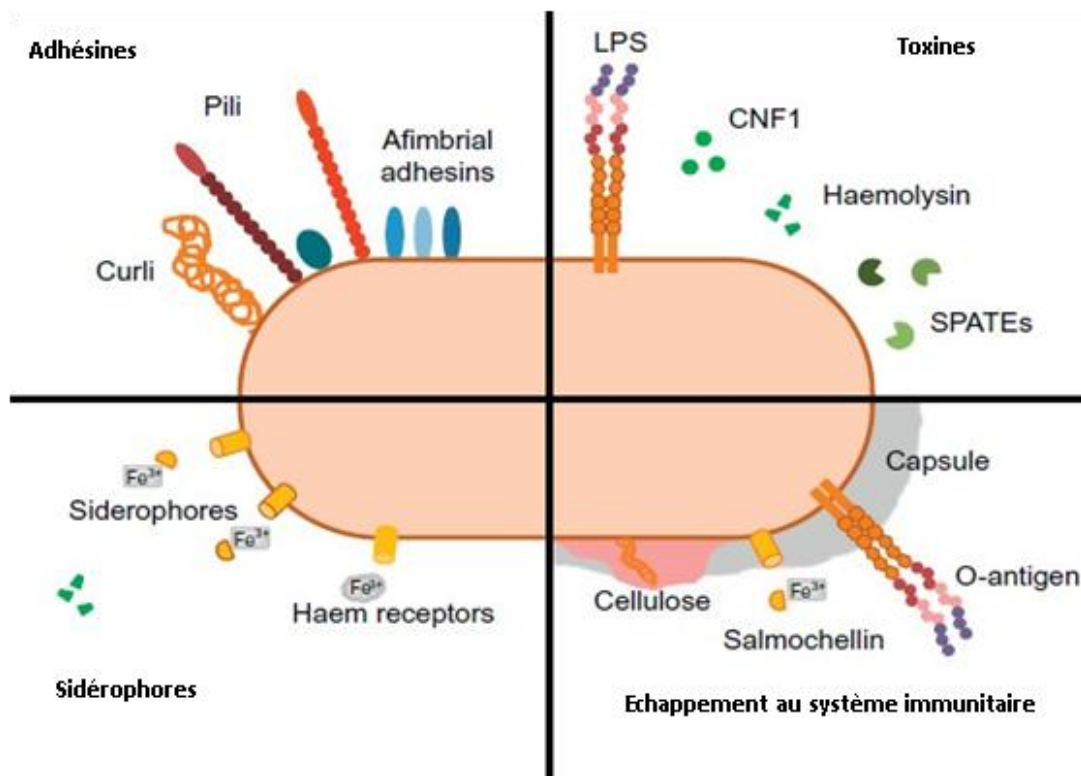


Figure 2 : Facteurs de virulence exprimés par les souches pathogènes d'*Escherichia coli* [109].

e- Sensibilité aux antibiotiques :

Cette famille présente une grande diversité de sensibilité selon les groupes ou espèces [110].

La résistance aux antibiotiques des entérobactéries est variable selon les espèces et leur origine et elle est préoccupante pour les souches responsables d'IAS [111].

f- résistance naturelle :

Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides, à la rifampicine, à l'acide fusidique, aux glycopeptides [112] et à plusieurs β -lactamines, comme les pénicillines G, V et M [113]. Les membres de la tribu des Proteae sont naturellement résistants aux nitrofuranes et à la colistine (exemple : *Proteus mirabilis*) [114].

Certaines β -lactamases sont naturellement produites par certains genres et espèces d'entérobactéries, qui sont ainsi classées en 6 groupes, seuls les quatre premiers retiennent notre attention [113] :

Tableau 2 : Phénotypes de résistance naturelle des entérobactéries aux bêta-lactamines [113].

Antibiotiques	Groupe : 0-1 (<i>Proteus mirabilis</i> , <i>Escherichia coli</i> ...)	Groupe : 2 (<i>Klebsiella pneumoniae</i> ...)	Groupe : 3 (<i>Enterobacter cloacae</i> ...)
Aminopénicillines (amoxicilline)	S	R	R
Aminopénicillines (amoxicilline) + inhibiteur de β -lactamases (acide clavulanique)	S	S	R
Carboxypénicillines (ticarcilline)	S	R	S
Uréidopénicillines (pipéracilline)	S	I/R	S
C1G (céfalotine)	S	S	R
C2G (céfoxitine)	S	S	S/I/R
C3G (ceftriaxone)	S	S	S
C4G (céfépime)	S	S	S
Carbapénèmes (imipénème)	S	S	S

S : Sensible, **R** : Résistant, **I** : Intermédiaire, **C1G** : céphalosporines de 1ère génération, **C2G** : céphalosporines de 2ème génération, **C3G** : céphalosporines de 3ème génération, **C4G** : céphalosporines de 4ème génération.

g- Résistance acquise :

Les entérobactéries utilisent plusieurs mécanismes pour développer une résistance au β -lactamines:

- Diminution de la perméabilité par l'altération des porines par mutation, ce qui a été décrit chez *Escherichia coli* en 1980. Et plus rare, la disparition de porine provoque l'augmentation

des concentrations minimales d'inhibition (CMI) de certaines β -lactamines (chez *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*...).

- Hyperproduction de systèmes d'efflux : a été identifiée en particulier chez *Klebsiella pneumoniae*. Ce type de mécanisme touchant préférentiellement la Céfoxitine et les C2G. Semble difficile à distinguer du point de vue phénotypique des résistances par modification des porines.

- Modification des protéines liée aux pénicillines (PLP) : par des mutations dans les gènes chromosomiques codant pour les PLPs ou par l'acquisition de gènes étrangers codants pour nouvelles PLPs ayant une affinité différente aux β -lactamines.

- Production de β -lactamases: qui est le mécanisme prédominant de résistance acquise des entérobactéries aux β -lactamines. On peut individualiser six phénotypes de résistance aux β -lactamines [115].

Tableau 3 : Phénotypes de résistance acquise des entérobactéries aux bêta-lactamines [111].

Antibiotiques marqueurs	Pénicillinase de bas niveau	Pénicillinase de haut niveau	Pénicillinase résistante aux I β L	Céphalosporinase de bas niveau	Céphalosporinase de haut niveau	BLSE
Amoxicilline	R	R	R	R	R	R
Ticarcilline	R	I/R	R	S	R	R
Amoxicilline +acide Clavulanique (I β L)	S	R	R	R	R	R
Mécillinam	S	R	R	S	S	R
C1G	S	R	S	R	R	R
C2G	S	S	S	S	R	R

S : Sensible, **R** : Résistant, **I** : Intermédiaire, **I β L**: inhibiteurs de β -lactamines, **BLSE** : β -lactamase à spectre étendu, **C1G** : céphalosporines de 1ère génération, **C2G** : céphalosporines de 2ème génération.

Ainsi, les entérobactéries peuvent acquérir des résistances aux aminosides, aux quinolones et à la fosfomycine par des mécanismes différents [112,116,117].

III.1.1.2. *Pseudomonas aeruginosa* :

a- Habitat :

Pseudomonas aeruginosa est une bactérie ubiquiste, saprophyte de l'eau, des matières en décomposition et des végétaux. Ses exigences nutritionnelles modestes lui permettent de survivre et de se multiplier dans un environnement humide (évier, siphons, certaines solutions antiseptiques) [118].

Bien qu'il ne fasse pas partie physiologiquement de la flore microbienne commensale de l'homme, il peut coloniser le tube digestif, l'oropharynx et les zones cutanées humides [119].

b- Caractères bactériologiques :

- Morphologie :

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif de forme droite ou légèrement courbée, mesurant 1 à 5 μm de longueur et 0,5 à 1 μm de largeur [120]. Il est mobile grâce à un flagelle polaire généralement unique, dépourvu de spores et de capsules [121]. Parfois entouré d'une pseudo-capsule appelée slime qui peut jouer un rôle important dans la pathogénicité des espèces de ce genre [122].

La morphologie de *Pseudomonas aeruginosa* est facilement distinctive grâce à la production de la pyocyanine, un pigment bleu-vert diffusible dans le milieu extracellulaire, d'où le nom de bacille pyocyanique [120].



Figure 3 : Image tridimensionnelle générée par ordinateur (3D) de *Pseudomonas aeruginosa* [123].

- Caractères cultureux :

Pseudomonas aeruginosa pousse facilement en 24 h à 37 °C sur les milieux ordinaires en aérobiose stricte. Il peut croître entre 5 et 42°C avec un optimum de 30°C. Par contre, Il supporte de moindres variations de pH (6,5 à 7,5) avec un pH optimal de 7,2 [124].

En bactériologie médicale, un milieu sélectif à base de cétrimide (ammonium quaternaire) permet la recherche et l'isolement de *Pseudomonas aeruginosa* à partir de produits biologiques (selles, urines, pus, liquide céphalo-rachidien...) [125].

Trois types de colonies peuvent être observés simultanément ou de manière isolée sur milieux solides : Colonies larges à bord irrégulier rugueuses avec une partie centrale bombée présentant des reflets métalliques, colonies petites lisses bombées à bord régulier et colonies muqueuses bombées coalescentes, filantes rencontrées chez les souches produisant un slime composé d'un polymère d'alginate [126].

- Caractères biochimiques :

Pseudomonas aeruginosa est caractérisé par un métabolisme oxydatif. Il ne fermente pas les sucres, mais il peut oxyder certains avec acidification du milieu, et il est capable d'utiliser de nombreux substrats hydrocarbonés comme seule source de carbone et d'énergie [127]. Ce germe possède une oxydase, une catalase et une nitrate-réductase [120].

Les autres caractères biochimiques sont les suivants : Indole -, urée -, H₂S -, ONPG -, LDC -, ODC -, ADH + [120].

c- Implication dans les infections associées aux soins :

Ce bacille de l'environnement constitue une cause majeure d'IAS. De la simple colonisation à l'infection invasive, la bactérie exprime une pathogénicité polymorphe qui dépend avant tout de l'état immunitaire, de l'intégrité des barrières cutanéomuqueuses et de l'efficacité des mécanismes de clairance des patients. Il en résulte de nombreuses infections siégeant au niveau de l'arbre urinaire, du tractus respiratoire, de la peau et des muqueuses, pouvant se compliquer parfois d'une bactériémie avec ou sans localisations secondaires (os, méninges, endocarde...) [128].

d- Facteurs de virulence :

Les facteurs de virulence de *Pseudomonas aeruginosa* sont représentés par : les flagelles, le pili de type IV, les systèmes de sécrétion de type III et VI, l'exotoxine A, les protéases, l'alginate, la formation de biofilm, le lipopolysaccharide (LPS) et la génération d'oxydants dans l'espace aérien. Ce sont des facteurs importants qui agissent de différentes manières sur le système immunitaire [129].

e- Sensibilité aux antibiotiques :

Les molécules habituellement actives sur cette bactérie sont de nombre limité et sont représentées par certaines β-lactamines (pipéracilline et ticarcilline, avec ou sans inhibiteur, ceftazidime, céfépime, aztréonam, imipénème, méropénème, doripénème), les

fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine), les aminosides (sauf la kanamycine), la fosfomycine et la colimycine [130].

f- Résistance naturelle :

Pseudomonas aeruginosa possède une résistance naturelle à un grand nombre d'antibiotiques en raison de la production d'une bêta-lactamase qui n'est pas inhibée par le clavulanate, et une mauvaise perméabilité membranaire [131].

Il est naturellement résistant aux aminopénicillines, C1G, C2G, céfixime, céfuroxime, céfotaxime, ceftriaxone, ertapénème, kanamycine, tétracyclines, chloramphénicol et à triméthoprime [132].

g- Résistance acquise :

Le bacille pyocyanique peut utiliser tout un ensemble de mécanismes pour échapper à l'action des antibiotiques auxquels il est habituellement sensible. Ces nouveaux mécanismes de résistance apparaissent sous l'effet de mutations chromosomiques spontanées ou surtout suite à l'acquisition de matériel génétique étranger (plasmide, transposon et intégron) récupéré d'autres bactéries, capable de capturer les gènes de résistance et conférer, de ce fait, une résistance à de nombreux antibiotiques, notamment aux β -lactamines et aux aminosides [130,133].

III.1.2. Cocci à Gram positif (CGP):

III.1.2.1. Staphylocoques:

Les Staphylocoques sont des bactéries du genre *Staphylococcus* qui peuvent être responsables d'infections ubiquitaires constituant un problème majeur de santé publique. Selon leur capacité à produire un enzyme appelé coagulase, les Staphylocoques sont répartis en Coagulase Positive (*Staphylococcus aureus*) et en Coagulase Négative (*Staphylocoque à coagulase négative*) [134,127].

a- Habitat :

Les staphylocoques sont présents dans l'environnement (air, sol, eau, aliments, mobilier, matériels), et vivent à l'état commensal sur la peau et les muqueuses de l'homme et des animaux. *Staphylococcus aureus* colonise préférentiellement la muqueuse nasale, où il est présent chez environ 30 % des individus en dehors de tout contact hospitalier. Le portage de *Staphylococcus aureus* peut être intermittent ou persistant selon les individus [135,136].

Les *Staphylocoques à coagulase négative* sont généralement localisés dans la bouche, les glandes mammaires, l'intestin, les voies génitales et urinaires et les voies respiratoires supérieures des hôtes [137].

b- Caractères bactériologiques :

- Morphologie :

Ce sont des cocci à Gram positif de 0,8 à 1 µm de diamètre, immobiles, isolés ou groupés en diplocoques, en courtes chainettes ou plus classiquement en amas. L'aspect en tétrade ou grappe de raisin correspond à la disposition la plus caractéristique [136]. Ils sont non sporulés, ne possédant pas de capsule visible au microscope optique sauf pour de très rares souches, d'autres forment des colonies mucoïdes et sont entourées d'une pseudo-capsule [138].

- Caractères cultureux :

Peu exigeant sur le plan nutritif, les staphylocoques sont aérobies anaérobies facultatifs (quelques souches exigent le CO₂ pour croître), et croissent bien sur les milieux usuels simple, de même que sur la plupart des milieux qui favorisent la croissance des bactéries à Gram positif. La température optimale de croissance est de 37° C et le pH optimal est 7.5 mais de grandes variations sont tolérées [139].

Sur les milieux usuels, les colonies sont de taille variable (1 à 3 mm), circulaires, lisses, opaques, légèrement bombées ou aplaties. La pigmentation varie du blanc au jaune ou au jaune orangé [136].

Le milieu Chapman est particulièrement utilisé, il ne laisse croître au bout de 24 à 48 heures que les Staphylocoques, germes halophiles qui tolèrent des concentrations élevées de Na Cl jusqu'à 7.5%, ce milieu sélectif rendu différentiel par l'addition de Mannitol à 1% et d'un indicateur d'acidité, le rouge de phénol permet à la fois d'isoler le Staphylocoque à partir d'un prélèvement contenant un mélange de germes [140].

- Caractères biochimiques :

La catalase est un caractère quasi-constant chez les staphylocoques. La mise en évidence de la catalase permet de les distinguer des streptocoques [141].

En pratique, différents tests peuvent être utilisés pour le diagnostic différentiel entre les *Staphylocoques à coagulase négative* et *Staphylococcus aureus*, le tableau (4) indique les caractères bactériologiques qui permettent de faire le diagnostic d'espèce.

Tableau 4 : Caractères de quelques espèces de *Staphylococcus* [142,143,144].

Tests	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Production de coagulase	+	-	-
Fermentation de mannitol	+	-	+
Production d'ADNase	+	-	-
Hémolyse	+ Béta	-	-
Nitrate-réductase	+	+	-
Phosphatase	+	+	-
ADH	+	-	-

(+) : Positive, (-) : Négative, **ADNase** : Désoxyribonucléase, **ADH** : Arginine dihydrolase.



Figure 4 : Fermentation du mannitol par des souches de *Staphylococcus aureus* [145].

La détermination de l'espèce peut être réalisée à l'aide de galeries biochimiques API STAPH d'identification. Ces systèmes utilisent des tests d'acidification ou d'assimilation des sucres et des tests enzymatiques. Ils sont partiellement ou totalement automatisés.

Ces galeries sont utilisées essentiellement pour l'identification des *staphylocoques* à *coagulase négative* [141].

c- Implication en infections associées aux soins :

Staphylococcus aureus a un potentiel de pathogénicité très important et est responsable aussi bien d'infections communautaires qu'associées aux soins. Par opposition, les *Staphylocoques* à *coagulase négative* sont en règle générale des bactéries opportunistes essentiellement responsables d'IAS.

Staphylococcus epidermidis est l'espèce la plus fréquemment isolée en milieu hospitalier [141].

Tableau 5 : Implication de *Staphylococcus aureus* et *Staphylocoque à coagulase négative* en IAS [141,146,147].

Bactéries	Implication en IAS
<i>Staphylococcus aureus</i>	Septicémies avec une évolution sévère, endocardites, pneumonies, méningites et ventriculites postopératoires.
<i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	Bactériémies, endocardites, méningites post opératoires ou sur matériel de dérivation, endophtalmies...

d- Facteurs de virulence :

Les facteurs de virulence des staphylocoques sont représentés par :

- Composants de la paroi : Le peptidoglycane, les acides teichoïques et lipoteichoïques possèdent des effets biologiques démontrés in vitro. Des polysaccharides capsulaires sont trouvés chez 90 % des souches pour une meilleure résistance à l'opsonisation et à la phagocytose. Certaines souches produisent un exopolysaccharide qui entraîne la formation d'un biofilm engluant les bactéries et leur permettant d'adhérer aux surfaces extérieures.
- Facteurs d'invasion et d'adhésion : La protéine A qui intervient dans l'opsonisation et la phagocytose, la protéine de liaison au collagène permet l'adhésion de *Staphylococcus aureus* au cartilage, la protéine de liaison à la fibronectine permet l'adhésion de *Staphylococcus aureus* aux caillots plasmatiques mais aussi aux biomatériaux (cathéters, prothèses), la protéine de liaison au fibrinogène qui provoque l'agrégation des bactéries en présence de plasma et la protéine de liaison à l'élastine. Il existe des récepteurs pour d'autres protéines plasmatiques (plasminogènes) ou tissulaires (vitronectine, laminine, sialoprotéines).
- Substances élaborées par *Staphylococcus aureus* : Des protéines diffusibles douées soit d'activité toxique (hémolysines, leucocidines, exfoliatines, entérotoxines et la toxine responsable du choc staphylococcique « TSST-1 »), soit d'activité enzymatique (coagulase libre, fibrinolysine, DNases, hyaluronidase et la lipase) [148].

e- Sensibilité aux antibiotiques :

Les staphylocoques peuvent être sensibles à divers antibiotiques mais se caractérisent par une aptitude remarquable à acquérir de multiples caractères de résistance [141].

Les anti-staphylococciques de référence sont les pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) et les glycopeptides (vancomycine, teicoplanine). D'autres sont utilisés pour leur administration orale (pristinamycine, lincosamides) ou leur bonne diffusion tissulaire (aminosides, fluoroquinolones, fosfomycine, rifampicine, acide fusidique) [149].

f- Résistance aux antibiotiques :

Les mécanismes et les gènes de résistance des staphylocoques dorés et des staphylocoques à coagulase négative sont les mêmes. En revanche, la fréquence des résistances diffère : elle est plus élevée chez les staphylocoques à coagulase négative [150].

La résistance aux bêta-lactamines présente:

- Une résistance enzymatique par production de pénicillinase extracellulaire, inductible et codée par des plasmides. Elle inactive les pénicillines G et V, les aminopénicillines, les carboxypénicillines et les uréidopénicillines et elle est inhibée par l'acide clavulanique.
- Une résistance par modification de la cible par production de PLP 2-a qui est codée par le gène Mec-A, responsable d'une résistance à la méticilline et d'une résistance croisée à toutes les bêta-lactamines.
- La résistance aux fluoroquinolones se fait principalement par modification de la cible (ADN gyrase). C'est une résistance croisée à l'ensemble des fluoroquinolones, souvent associée à la méticillino-résistance. *Staphylococcus aureus* est naturellement résistant à l'acide nalidixique.
- La résistance aux aminosides est principalement enzymatique. Les souches résistantes à la gentamicine impliquent une résistance à tous les aminosides.
- La multirésistance aux antibiotique, notamment la méticilline et aux aminoglycosides, est fréquemment rencontrée chez *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus haemolyticus*, fréquemment isolés en milieu hospitalier. Il est important de déterminer les CMI à la vancomycine et à la teicoplanine pour les staphylocoques à coagulase négative et de toujours rendre le résultat avec les CMI [111].

III.1.2.2. Streptocoques oraux :

Les streptocoques oraux (Or), auparavant appelés «streptocoques viridans» sont αhémolytiques ou non hémolytiques et ne possèdent généralement pas d'antigène de groupe.

Les principales espèces de streptocoques Or isolées chez l'homme sont : *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus parasanguinis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus salivarius* [151].

a- Habitat :

Les streptocoques Or sont des streptocoques commensaux isolés de la cavité buccale et des muqueuses respiratoires, et aussi de la flore intestinale et génito-urinaire [151].

b- Caractères bactériologiques :

- Morphologie :

Ce sont des cocci à gram positif de 0,5 à 2 µm regroupées en paires ou en chainettes de longueur variable, immobiles, anaérobies mais aérotoles [152].

- Caractères culturels :

L'identification des streptocoques Or est orientée par leur croissance lente. Ces espèces donnent des colonies plus petites que celles de *Streptococcus pyogenes* sur gélose Columbia au sang.

Les cultures faites sur gélose au sang frais en anaérobiose, ont souvent une odeur de caramel. Les incubations se feront sous atmosphère enrichie d'au moins 5% de CO₂ [153,154].

- Caractères biochimiques :

L'identification des streptocoques Or au niveau de l'espèce peut être difficile. Elles sont positives à la leucine aminopeptidase, négative à la pyrrolidonylaryle-amidase et caractérisées par l'absence de catalase [155].

La fermentation des sucres (mannitol, sorbitol, tréhalose) et la réaction au test de voges-proskauer sont variables d'une espèce à une autre [156]. Elles diffèrent des pneumocoques par leur résistance à l'optochine et leur insolubilité dans la bile.

La distinction entre les streptocoques Or et *Streptococcus pneumoniae* n'est pas facile, du fait que *Streptococcus mitis* et *Streptococcus oralis* présentent une homologie de séquence de 99% avec *Streptococcus pneumoniae* [157].

Tableau 6 : Principaux caractères biochimiques de *Streptococcus mitis* [158].

Principaux caractères	<i>Streptococcus mitis</i>
Catalase	-
Oxydase	+
Citrate	-
RM	+
VP	-
Uréase	-
Leucine aminopeptidase	+
β-D-glucosidase	+
Glucose	+
Mannitol	-
Sorbitol	+/-

(+): Positive, (-): Négative, (+/-): Variable, **VP** : Voges-Proskauer, **RM** : Rouge de Méthyl,

c- Implication dans les infections associées aux soins :

Les infections sanguines associées aux soins (bactériémies, fongémies et septicémies) causées par les streptocoques oraux représentent un problème de plus en plus important, en particulier chez les patients atteints d'hémopathies malignes [159].

d- Facteurs de virulences :

Les facteurs de virulences sont représentés par :

- La capsule : elle est présente chez quelques souches et leur permet d'échapper à la phagocytose [151].
- Le glycocalyx : les streptocoques oraux produisent une matrice extracellulaire (ou glycocalyx) composée de glycanes insolubles, de glycanes et fructanes solubles et d'hétéropolymères, qui permettent à la bactérie de finaliser son adhésion [160].
- Les adhésines bactériennes : elles jouent le rôle de ligant [160,161].
- Les protéases spécifiques des IgA1 : ces protéases dégradent les anticorps sécrétoires qui protègent contre les bactéries des muqueuses [151].
- Les enzymes extracellulaires : neuraminidase, ADNase, chondroïtine sulfate dépolymérase et hyaluronidase [151].

e- Sensibilité aux antibiotiques :

Bien que tous les isolats de streptocoques du groupe viridans (VGS) restent sensibles à la vancomycine, un niveau élevé d'activité inhibitrice a également été présenté par la rifampicine, la lévofloxacine et la quinupristine/dalfopristine [162].

f- Résistance aux antibiotiques :

Parmi les streptocoques Or, les espèces du groupe *Streptococcus mitis* sont les plus susceptibles de devenir résistants aux bêta-lactamines et aux macrolides [163]. Ceci est en contraste avec les groupes *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus salivarius* et *Streptococcus bovis*, qui restent relativement sensibles à la pénicilline [164].

Les espèces *Streptococcus mitis*/*Streptococcus oralis* du groupe des streptocoques viridans sont étroitement liées à *Streptococcus pneumoniae*, par le biais d'événements recombinatoires, on pense qu'elles ont joué un rôle crucial dans le développement de la résistance des pneumocoques.

Bien que la résistance du VGS à la pénicilline et aux médicaments macrolide lincosamide-streptogramine B (MLS) soit un problème en évolution, plusieurs médicaments restent actifs contre les VGS. Jusqu'à présent, la résistance du VGS à la vancomycine, au linézolide et à la daptomycine reste extrêmement rare [165].

III.1.2.3. Entérocoques :

Depuis des années, les entérocoques émergent comme étant des pathogènes liés aux soins. Deux espèces sont responsables de la très grande majorité des infections, il s'agit de *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* [166,167].

a- Habitat :

Comme leur nom le rappelle (entérique + coque), ils font partie de la flore commensale et se retrouvent notamment dans le tractus digestif et génito-urinaire dont urètre [168]. Chez l'homme et la plupart des animaux autant que pathogènes opportunistes [169]. *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* font partie de la cavité orale avec une faible proportion [170].

b- Caractères bactériologiques :

- Morphologie :

Les espèces du genre *Enterococcus* sont des coques à Gram positif [171], sphériques ou ovoïdes d'environ 0.6 - 2.5 μm de diamètre [169]. Se présentant de manière isolée, en paires ou en courtes chaînes [171]. Ils sont immobiles et sans capsule [172].

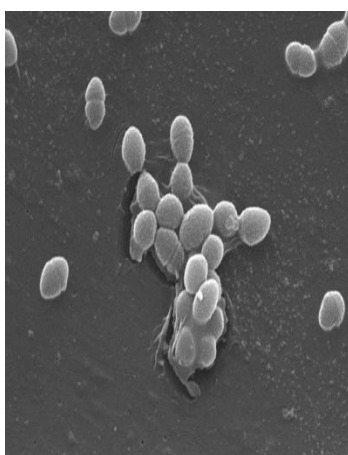


Figure 5 : Vue en microscope électronique d'*Enterococcus faecalis* [173].

- Caractères cultureux :

Les entérocoques poussent sur milieu ordinaire, sur milieu hostile (NaCl 6,5 %, bile) [174], mais plus facilement sur gélose au sang (24h à 37°C) [175]. Ils donnent des colonies de 1 à 2 mm, opaques, grisâtres, bombées et à bord régulier [176], qui peuvent être non hémolytiques, β -hémolytique ou α -hémolytiques [172]. Ils présentent un trouble en bouillon. La température optimale de croissance de 35 °C [177], mais tolèrent des températures allant de 10 à 45 °C et sont capables de résister durant 30 minutes de chauffage à 60°C [178]. En présence de 40% de bile et à pH de 9,6. Ils hydrolysent l'esculine en noircissant le milieu bile esculine [179].

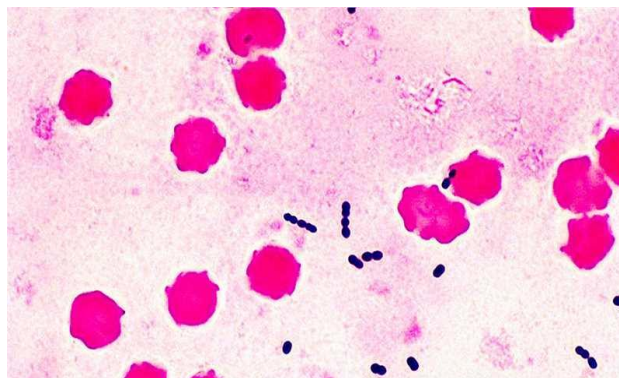


Figure 6 : La micrographie des *Enterococcus faecium* cultivées dans un milieu gélosé au sang [180].

- Caractères biochimiques :

De nombreuses réactions biochimiques ont été décrites pour le diagnostic des entérocoques, généralement ils sont catalase négative [178], dépourvus de cytochromes oxydases et de nitrate réductase. De plus, la majorité des entérocoques ne produisent pas d'indole, ni d'hydrogène sulfureux. Ils sont positifs au test de voges-proskauer [178,181].

Ils sont capables de métaboliser divers types de sucres comme le lactose, le ribose, le tréhalose, le glucose et le maltose [178,181].

Tableau 7 : Principaux caractères biochimiques d'*Enterococcus faecium* et d'*Enterococcus faecalis* [182,183].

Caractéristiques	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Glucose	+	+
Lactose	+	+
Fructose	+	+
Maltose	+	+
Inositol	-	-
H₂S	-	-
Catalase	-	-
Citrate	-	-
VP	+	+
ADH	+	+
ONPG	+	-

(+) : Positive, (-) : Négative, **H₂S** : Sulfure d'hydrogène, **VP** : Voges-Proskauer, **ONPG** : Ortho-nitrophényl-β-galactoside, **ADH** : Arginine dihydrolase

c- Implication dans les infections associées aux soins :

Les infections les plus souvent causées par ces germes sont des infections urinaires, des péritonites, des abcès intra-abdominaux, des bactériémies nosocomiales. La porte d'entrée la plus souvent retrouvée est digestive mais les cathéters peuvent également représenter une source d'infection en milieu médical. [184].

Les entérocoques constituent la deuxième cause des IAS (10 à 12%). *Enterococcus faecalis* représente 80 à 90% des souches d'*Enterococcus* isolées en clinique, tandis qu'*Enterococcus faecium* n'en représente que 5 à 10%. Les autres espèces ne sont qu'occasionnellement rencontrées. La plupart des infections ont une origine endogène et surviennent le plus souvent dans un environnement hospitalier et souvent dans un contexte postopératoire [185].

d- Facteurs de virulences :

Les facteurs de virulence permettent la colonisation et l'invasion des tissus, la perméabilisation des cellules épithéliales contournant ainsi les défenses immunitaires de l'hôte [186]. Les entérocoques sont à priori pauvres en facteurs de virulence si on les compare aux autres bactéries pathogènes. Certains facteurs ont été associés aux épidémies hospitalières dont les plus importants sont : substance d'agrégation (asa1), gélatinase (gel E), cytolycine, enterococcal surface protéine (esp) et récemment une hyaluronidase. Les trois premiers facteurs de virulence ont été retrouvés chez *Enterococcus faecalis* alors que la protéine (esp) et la hyaluronidase sont spécifiques à *Enterococcus faecium* [187].

e- Sensibilité aux antibiotiques :

Ils sont beaucoup moins sensibles aux antibiotiques que les streptocoques à cause entre autres d'un nombre important de résistances naturelles. De plus, de nombreux antibiotiques sont peu actifs sur les entérocoques : c'est le cas de la pénicilline G, des tétracyclines, des macrolides et du chloramphénicol. Les glycopeptides sont généralement actifs mais certaines espèces (*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*) opposent une résistance naturelle à la vancomycine. Les aminosides utilisés en monothérapie sont inefficaces par contre les associations pénicilline-aminosides sont efficaces si la résistance aux aminosides est de «bas niveau» [188,189].

f- Résistance naturelle :

L'émergence des entérocoques, en particulier en situation nosocomiale, est attribuée à l'existence chez ces bactéries des résistances naturelles multiples aux antibiotiques dont les aminosides (à bas niveau), les céphalosporines (à haute niveau), les lincosamides et la clindamycine (pour *Enterococcus faecalis*) [190].

g- Résistance acquise :

A côté de cette résistance naturelle, l'apparition de résistance acquise aux trois grandes classes d'antibiotiques utilisées dans le traitement des infections à entérocoques qui sont les pénicillines, les glycopeptides et les aminosides (en association avec les pénicillines et les glycopeptides) pose de réels problèmes en thérapeutique et à la recherche d'alternatives thérapeutiques [190].

III.2. Bactéries multi-résistantes (BMR) :

On parle de Bactérie multi-résistante aux antibiotiques (BMR) lorsque, du fait de l'accumulation de résistances acquises, une bactérie n'est plus sensible qu'à un très petit nombre d'antibiotiques. En milieu hospitalier, la diffusion des BMR se fait à partir de patients infectés ou colonisés, ces patients, appelés porteurs de BMR, sont les principaux réservoirs à dépister rapidement, localiser et cibler par des mesures préventives visant à limiter la diffusion de ces germes [191].

Ces BMR sont représentées principalement par : les entérobactéries productrices de bêta-lactamase à spectre élargi (EBLSE) et de carbapénèmases (EPC), *Acinetobacter baumannii* multi-résistant (ABR), *Pseudomonas aeruginosa* multi-résistant (PAR), *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) [192,193].

III.2.1. EBLSE:

Les bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) sont une grande famille très hétérogène d'enzymes bactériennes très actives contre les pénicillines et moyennement actives contre les C1G. Les mutations génétiques à l'origine des BLSE élargissent le spectre de ces enzymes et touchent également les C3G (ceftazidime et céfotaxime) et les monobactames (aztréonam). Les bactéries produisant une BLSE n'hydrolysent pas les céphamycines (céfoxitine) ni les carbapénèmes (imipenème) et elles sont inhibées par l'acide clavulanique et le tazobactam.

La présence de BLSE est fréquemment associée à la résistance à d'autres familles d'antibiotiques [194]. La tendance à la diffusion clonale des EBLSE est bien démontrée [195].

III.2.2. EPC :

Les EPC sont un type d'entérobactéries qui produisent des enzymes appelées carbapénèmases. Ces enzymes peuvent décomposer de nombreux types d'antibiotiques, rendant ainsi les bactéries très résistantes et difficiles à traiter. La plupart des gens peuvent avoir des EPC dans leurs intestins sans que cela pose problème ou entraîne des symptômes. C'est ce qu'on appelle la colonisation. Les EPC peuvent causer une infection grave si elles atteignent d'autres parties du corps, comme les poumons, la vessie ou la circulation sanguine [196].

III.2.3. ABR :

Les espèces d'*Acinetobacter* sont des bactéries marquées par leur extrême capacité à acquérir des mécanismes de résistance, elles sont dites BMR lorsqu'elles présentent une résistance à la céftazidime (CAZ-R) et/ou à l'imipénème (IPM-R) et/ou à la ciprofloxacine (CIP-R). Comme elles peuvent être totorésistantes (BTR) lorsqu'elles sont résistantes à l'ensemble de ces antibiotiques [197,198].

Ces bactéries jouent un rôle non négligeable dans certains secteurs hospitaliers. Certaines souches épidémiques résistantes à l'imipénème conduisent à des impasses thérapeutiques [195].

III.2.4. PAR:

En l'absence d'une définition standardisée, la multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* est habituellement décrite comme la résistance ou la diminution de la sensibilité à au moins trois classes d'antibiotiques actifs sur les souches sauvages [199,200]. Les souches de PAR cumulent constamment plusieurs mécanismes de résistance par mutations et acquisitions de gènes [201].

III.2.5. SARM:

Le SARM est un staphylocoque qui a développé une résistance à la méticilline par modification de sa cible (PLP), cette résistance s'étend à toutes les bêta-lactamines [202].

Le SARM est l'une des principales BMR responsables d'infections nosocomiales [203].

Certaines souches de SARM sont devenues résistantes à pratiquement tous les antibiotiques. Cet épuisement des ressources thérapeutiques est la raison pour laquelle des mesures de prévention doivent être mises en place pour éviter la dissémination du SARM [204].

III.2.6. ERV:

La résistance aux glycopeptides (vancomycine) concerne principalement *Enterococcus faecium* et à un moindre degré *Enterococcus faecalis*. Les gènes de résistance (codés VanA à VanG) permettent à la bactérie de synthétiser des précurseurs modifiés de la paroi (peptidoglycane), cible d'action des glycopeptides, ce qui aboutit à une perte d'action de la vancomycine.

La pathogénicité des ERV semble faible mais ils ont un haut risque de transmissibilité et de développement croisé de résistance aux antibiotiques raison pour laquelle il est nécessaire de limiter leur diffusion [205].

CHAPITRE IV
Epidémiologie des
IAS en
oncohématologie

CHAPITRE IV : Epidémiologie des IAS en oncohématologie

IV.1. En Europe :

D'après une étude qui a été réalisée dans l'unité d'oncohématologie de l'hôpital universitaire de Bonn en Allemagne, 27,6% des patients ont acquis des IAS avec une incidence de 37,9 pour 100 patients. Les bactériémies étaient en 1^{er} rang avec 43,18%, suivies de pneumonies 34% et des IU 16%.

Le profil microbiologique était essentiellement représenté par les bactéries 31/34 (91,18%) versus 3/34 (8,82%) de levures.

Les BGN étaient prédominants avec 16/31 (51,61%) par rapport aux CGP 14/31 (45,16%). Les BGP étaient rarement isolés 1/31 (3,23%).

Les agents pathogènes en cause sont représentés par : *Escherichia coli* et *Staphylocoque à coagulase négative* 6/34 (17,65%) pour chacun, suivis de *Pseudomonas aeruginosa* 4/34 (11,76%), *Proteus mirabilis* et *Enterococcus sp* 3/34 (8,82%) pour chacun, *Klebsiella pneumoniae* et *Aspergillus fumigatus* 2/34 (5,88%) pour chacun, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Gemella morbillorum*, *Stomatococcus sp*, *Corynebacterium xerosis* et *Geotrichum capitatum* 1/34 (2,94%) pour chacune [8].

D'août 2014 à décembre 2014, une étude de surveillance prospective des IAS a été menée dans le service d'hématologie et d'oncologie d'Athènes, en Grèce. Au cours de l'étude, 16 des 85 patients ont contractés 20 IAS, soit un taux global de 18,8 % des patients et une incidence de 23,5%. Les pneumonies occupent la 1^{ère} place avec 35%, puis les infections sanguines liées aux cathéters avec 25%, les infections des tissus mous 20%, les infections sanguines 15% et en dernier les IU avec 5%.

Dans l'ensemble, 73,3% des agents pathogènes isolés étaient des BGN et 26,7% étaient des CGP. *Pseudomonas aeruginosa* représentait le germe isolé le plus courant (33,3%), suivi de *Klebsiella pneumoniae* (26,7%), *Staphylococcus epidermidis* (20%) et *Escherichia coli* (13,33%). Par contre, *Staphylococcus aureus* était faiblement retrouvé (6,7%) [11].

IV.2. En Afrique :

Une étude prospective a été menée au CHU Farhat Hached de Sousse dans le service d'hématologie-oncologie, qui s'est appuyée sur une surveillance active de 6 mois (De mars à septembre, 2016). Sur 150 patients inclus dans l'étude, 49 ont développé 58 IAS. Le taux global d'attaque d'IAS était de 32,6 %, avec une incidence de 15,7 pour 1 000 patients-jours de risque. Les fièvres d'origine inconnue associées aux soins étaient nombreuses avec 42,9%. Seulement 24,1% de ces infections ont été documentées au laboratoire.

Les agents pathogènes les plus isolés étaient les BGN et *Geotrichum capitatum* 5/12 (41,66%) pour chacun, suivies par *Streptococcus pneumoniae* et *Candida albicans* 1/12 (8,3%) pour chacune. *Klebsiella pneumoniae* représente 2/12, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* et *Proteus mirabilis* 1/12 pour chacune [206].

IV.3. En Asie :

L'étude prospective d'Hui Liu et al. avait montré une incidence de 9,6 ‰ des IAS avec un taux d'attaque de 15,47 % chez des patients atteints d'hémopathies malignes, qui ont été admis à l'hôpital général « the People's Liberation Army » (PLAGH) dans le service d'hématologie, durant une période de trois ans « avril 2010 – avril 2013 ».

Les pneumonies étaient les plus fréquentes avec un taux de 52,20%, suivies de bactériémies avec 37,57% et d'IU avec seulement 10,23%.

785 agents pathogènes ont été isolés, dont 624 (79,49%) étaient des bactéries et 161 (20,51%) des levures. 417 (66,83 %) des isolats bactériens étaient à gram-négatifs et 207 (33,17%) étaient à gram-positifs [9].

Un total de 200 enfants moins de 18 ans hospitalisés au sein d'un service d'hématologie-oncologie de mars 2014 au septembre 2014, ont été inclus dans une étude d'évaluation des IAS au niveau de ce service. Sur la base des critères d'exclusion et d'inclusion, 62 patients ont présenté des IAS environ 31%.

Le taux de positivité des hémocultures effectuées a été estimé à 69,35% (43/62), dont les micro-organismes isolés comprenaient *Staphylococcus epidermidis* (18), *Pseudomonas aeruginosa* (12), *Enterococcus sp* (5), *Escherichia coli* (5), *Acinetobacter sp* (2) et *Klebsiella sp* (1).

Sur les échantillons urinaires, 19/62 (30,64%) avaient une culture positive et les germes qui ont été isolés représentaient par: *Escherichia coli* (12), *Enterococcus sp* et *Staphylococcus epidermidis* (2), *Streptococcus pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, et *Klebsiella sp* (1) [12].

Tableau 8 : Epidémiologie des IAS en oncohématologie.

Etude	Incidence des IAS	Type des infections	Etiologies microbiennes
Allemagne, Engelhart et al. [8].	37,9 pour 100 patients	-Bactériémies 43,18% -Pneumonies 34% -IU 16% -Autres 6,82%	- <i>Escherichia coli</i> : 17,65% - <i>Staphylocoque à coagulase négative</i> : 17,65% - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 11,76% - <i>Proteus mirabilis</i> : 8,82% - <i>Enterococcus sp</i> : 8,82% - <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 5,88% - <i>Aspergillus fumigatus</i> : 5,88% - <i>Enterobacter cloacae</i> : 2,94% - <i>Enterococcus faecium</i> : 2,94% - <i>Staphylococcus aureus</i> : 2,94% - <i>Streptococcus mitis</i> : 2,94% - <i>Gemella morbillorum</i> : 2,94% - <i>Stomatococcus sp</i> : 2,94% - <i>Corynebacterium xerosis</i> : 2,94% - <i>Geotrichum capitatum</i> : 2,94%
Grèce, Kafazi et al. 2014 [11].	23,5%	-Pneumonies 35% -Infections sanguines liées aux cathéters 25% -Infections des tissus mous 20% -Infections sanguines 15% -IU 5%	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 33,33% - <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 26,7% - <i>Staphylococcus epidermidis</i> : 20% - <i>Escherichia coli</i> : 13,33% - <i>Staphylococcus aureus</i> : 6,7%
Tunisie, Bouafia et al. 2016 [206].	15,7 pour 1 000 patients-jours de risque	-Fièvres d'origine inconnue associées aux soins 42,9% -Infections pulmonaires 22,41% - Infections cutanéomuqueuses 16,3% -Infections sanguines liées aux dispositifs intravasculaires 12,2%	- <i>Geotrichum capitatum</i> : 41,66% - <i>Klebsiella pneumoniae</i> : 16,67% - <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 8,3% - <i>Escherichia coli</i> : 8,3% - <i>Enterobacter cloacae</i> : 8,3% - <i>Proteus mirabilis</i> : 8,3% - <i>Candida albicans</i> : 8,3%

		-Infections gastro-intestinales 10,2% -Infections sanguines 8,2% -IU 2%	
Chine, Hui Liu et al. [9].	9,6 ‰	-Pneumonies 52,20% -Bactériémies 37,57% -IU 10,23%	-Bactéries: 79,49% (Bactéries à Gram négatif: 66,83% / Bactéries à Gram positif: 33,17%) -Levures: 20,51%
Iran, Ghassemi et al. 2014 [12].	31%	-Bactériémies 69,35% -IU 30,64%	- <i>Staphylococcus epidermidis</i> : 32,26% (20/62) - <i>Escherichia coli</i> : 27,42% (17/62) - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 19,35% (12/62) - <i>Enterococcus sp</i> : 11,29% (7/62) - <i>Acinetobacter sp</i> : 3,22% (2/62) - <i>Klebsiella sp</i> : 3,22% (2/62) - <i>Streptococcus pneumoniae</i> : 1,61% (1/62) - <i>Proteus mirabilis</i> : 1,61% (1/62)

CHAPITRE V

**Diagnostic,
traitement et
prévention des
IAS**

CHAPITRE V : Diagnostic, traitement et prévention des IAS

V.1. Diagnostic :

Le diagnostic des IAS repose sur des critères cliniques, radiologiques, biologiques et microbiologiques. Les trois premiers critères manquent bien souvent de spécificité et/ou de sensibilité. L'examen microbiologique permet d'identifier les pathogènes responsables des infections, et de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques [12,13].

V.1.1. Infections urinaires:

Le diagnostic des IU associées aux soins nécessite l'association de manifestations cliniques : fièvre >38 °C sans autre localisation infectieuse et (ou) envie impérieuse, et (ou) dysurie, et (ou) pollakiurie, et (ou) tension sus-pubienne et d'une uroculture positive ($>10^5$ UFC/ml) sans qu'il y ait plus de deux espèces bactériennes différentes avec sondage vésical ou autre abord de l'arbre urinaire, en cours ou dans les 7 jours précédents, ou une uroculture positive ($>10^3$ UFC/ml, avec une leucocyturie $> 10^4$ /ml) sans sondage vésical ni autre abord de l'arbre urinaire et au maximum 2 espèces microbiennes isolées.

Il est important en cas de syndrome infectieux, de localiser l'infection urinaire associée aux soins (prostatite, pyélonéphrite) [18,207,208,209].

- Examen cytbactériologique des urines :

L'examen cytbactériologique des urines (ECBU) est indispensable à la confirmation diagnostique des IU, il impose des techniques de prélèvement rigoureuses, des conditions de conservation et de réalisation précises ainsi qu'une interprétation critique des résultats.

L'uroculture a pour but d'identifier et de quantifier l'espèce bactérienne responsable de l'infection urinaire et de pratiquer enfin un antibiogramme [210,211]. (**Annexe 01**)

- La bandelette urinaire :

La bandelette urinaire (BU) est un examen facile et rapide à réaliser. Elle permet d'orienter le diagnostic. Elle est à réaliser devant tous signes fonctionnels urinaires, ou fièvre sans point d'appel, mais elle n'est pas fiable en situation de sondage à demeure ou de vessie neurologique car il existe une leucocyturie très fréquente sur ces terrains, indépendamment de toute colonisation ou infection. De plus, les micro-organismes en cause sont souvent non-producteurs de nitrites, notamment : *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* [212,213].

V.1.2. Bactériémies:

Devant l'une des manifestations suivantes: fièvre, SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) + infection, sepsis sévère, choc septique, il faut rechercher systématiquement une bactériémie par la réalisation d'hémocultures et une porte d'entrée potentielle.

Le diagnostic de bactériémie repose sur la positivité des hémocultures. Les hémocultures doivent être réalisées si possible avant le début de l'antibiothérapie. Au cours d'une fièvre continue, 3 hémocultures sont réalisées espacées d'au moins 1h. En cas de fièvre discontinue, 3 hémocultures sont réalisées au moment des pics fébriles ou des frissons au cours des 24 premières heures. Si le traitement anti-infectieux est urgent, les hémocultures ne doivent pas retarder le début du traitement : 2 hémocultures espacées de 15-30 minutes sont réalisées et le traitement est débuté.

En cas de suspicion d'infection de cathéter ou de chambre implantable, une hémoculture est prélevée sur le cathéter suspect en même temps qu'une hémoculture sur veine périphérique. La réalisation d'hémocultures quantitatives et la mesure du délai de leur positivité sont une aide au diagnostic de bactériémie liée au cathéter [214].

- Hémoculture :

L'hémoculture est l'examen clé qui permet de détecter et d'identifier l'agent pathogène en cause et de caractériser son profil de sensibilité aux anti-infectieux. Ce dernier point est essentiel puisque la mortalité en cas de septicémie est multipliée par trois lorsque le traitement antibiotique n'est pas adapté [215]. (**Annexe 02**)

V.1.3. Pneumonies:

Le diagnostic est suspecté en fonction de la clinique (sensation de malaise, fièvre, tremblements, frissons, toux, dyspnée, douleurs thoraciques) et de la radiographie du thorax ou TDM thoracique. Il est confirmé par un prélèvement bronchoscopique au niveau des voies respiratoires inférieures ou parfois, par une hémoculture.

Lors de la bronchoscopie, un tube d'observation souple est inséré dans la trachée et les poumons. Des échantillons de pus, de sécrétions ou même de tissus pulmonaires peuvent être prélevés aux fins d'examen. En l'absence de sécrétions visibles, une zone du poumon peut être lavée avec un liquide, qui pourra ensuite être récupéré aux fins d'analyse (lavage broncho-alvéolaire). Si du liquide s'est accumulé dans la muqueuse du poumon (épanchement pleural), les médecins peuvent placer une aiguille dans le thorax pour recueillir ce liquide afin de le mettre en culture (thoracentèse) [216,217].

V.1.4. Infections de site opératoire :

Même s'il joue un rôle majeur dans le diagnostic des ISO, le seul jugement du chirurgien ne suffit pas à caractériser de manière optimale ces infections nosocomiales ni à assurer une surveillance la plus complète possible.

C'est pourquoi ont été établis des critères précis et actualisés qui permettent de poser le diagnostic d'ISO :

- Pour une infection superficielle de l'incision, doivent être réunis les éléments suivants :
 - survenue dans les 30 jours suivant l'acte chirurgical.
 - atteinte des tissus cutanés ou sous-cutanés.
 - constatation d'au moins un de ces signes : pus exonéré de la partie superficielle de l'incision, mise en évidence d'un germe par prélèvement superficiel de l'incision, symptôme d'inflammation (rouge, chaud, douloureux...) associé à l'ouverture volontaire de l'abord par le chirurgien (sauf culture négative sur prélèvement préalable).
- Pour les infections profondes de l'incision :
 - survenue dans les 30 jours postopératoires ou dans l'année si implant profond (type prothèse).
 - écoulement purulent par un drainage profond.
 - déhiscence de la cicatrice associée à une fièvre, douleur et micro-organisme isolé sur un prélèvement.
 - diagnostic d'infection (à l'imagerie, en peropératoire ou en anatomopathologie) [218].

- Examen cytbactériologique de pus :

Examen cytbactériologique de pus (ECBP) permet de faire le diagnostic de certitude d'une infection suppurative, d'identifier les agents microbiens responsables et de déterminer leur sensibilité aux antibiotiques [219]. (**Annexe 03**)

V.2. Traitement :

Etant donné que les bactéries sont dans la majorité des cas responsables des infections associées aux soins, l'antibiothérapie est donc considérée comme traitement de fond [220].

Les antifongiques et les antiviraux peuvent être aussi des marqueurs d'IAS à côté des antibiotiques.

Le traitement peut aussi varier selon qu'on parle d'une IU, ISO, une infection pulmonaire ou encore de bactériémie avec ou sans choc septique. Dans certains cas, comme dans les ISO, il est nécessaire de réopérer les patients, pour drainer un abcès postopératoire, changer une prothèse orthopédique mise en place [221].

V.2.1. Infections urinaires:

En cas de bactériurie asymptomatique, si le patient est sondé, aucune antibiothérapie ne doit être débutée. Il peut être discuté du maintien de la sonde. Si au moment de l'ablation de la sonde, une bactériurie est découverte, il est conseillé de refaire une seconde uroculture 48h après. Si celle-ci est toujours positive, un traitement par antibiotique pourra être administré.

En cas de bactériurie asymptomatique, une antibiothérapie sera toujours débutée selon l'antibiogramme et préférentiellement en monothérapie (ex : fluoroquinolone) pendant 7 jours. Il sera fait recours aux associations en cas de signes cliniques graves ou en cas d'infection par *Acinetobacter*, *Enterobacter* ou *Pseudomonas* (ex : céphalosporine troisième génération + aminoside ou fluoroquinolone + aminoside) [222].

V.2.2. Bactériémies:

L'antibiothérapie est débutée si possible après les prélèvements microbiologiques (elle est urgente avant la réception des résultats microbiologiques en cas de sepsis sévère, de choc septique et d'immunodépression). Le traitement est probabiliste, bactéricide et intraveineux. Le choix dépend de la porte d'entrée, du terrain, du caractère communautaire ou associé aux soins (risque de BMR) de la bactériémie. Une association avec un aminoside est justifiée en cas de sepsis grave, de neutropénie, de suspicion de *Pseudomonas aeruginosa*.

L'antibiothérapie sera secondairement adaptée aux résultats microbiologiques. Une désescalade thérapeutique utilisant un antibiotique à spectre plus étroit est possible et recommandée en cas de stabilisation clinique du patient et après identification du pathogène et de sa sensibilité. La durée de traitement est en général de 14 jours.

Le traitement de la porte d'entrée est systématiquement associé chaque fois qu'il est possible [214].

V.2.3. Pneumonies:

Le traitement de la pneumonie associée aux soins se fait avec des antibiotiques qui sont choisis en fonction des organismes qui sont les plus susceptibles d'en être la cause et d'après les facteurs de risque spécifiques de la personne concernée.

Les personnes qui sont gravement malades peuvent être hospitalisées dans une unité de soins intensifs et parfois placées sous respirateur. Les traitements incluent les antibiotiques par voie intraveineuse, de l'oxygène et des perfusions de liquides par voie intraveineuse. Ces médicaments sont administrés seuls ou en association [217].

V.2.4. Infections de site opératoire :

La prise en charge d'une ISO avérée repose sur:

- un traitement systémique: antalgiques et antibiothérapie adaptée aux prélèvements, hors situation nécessitant une antibiothérapie probabiliste d'urgence (état de choc septique, neutropénie...).
- le plus souvent, un traitement local: nettoyage-lavage au lit du malade, drainage, VAC thérapie (système Vacuum Assisted Closure), reprise chirurgicale (mise à plat, nettoyage-drainage au bloc, retrait de matériel prothétique). La phase de traitement local s'accompagne bien sûr de prélèvements multiples afin d'adapter le traitement systémique [223].

V.3. Prévention :

La prévention des infections est une des missions du Comité de lutte contre les infections nosocomiales ou associées aux soins (CLIN) et un des objectifs clairement affichés par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé l'ANAES dans les critères de l'accréditation des établissements de santé. C'est la réunion des efforts de tous les acteurs de soins qui permettra d'aboutir à un résultat de diminution d'au moins 30% de ces infections [224].

La part d'implication du personnel dévolu à l'hygiène est au premier plan pour faire appliquer la politique d'hygiène décidée et programmée par le CLIN. Cette prévention repose sur quatre grands types de mesures :

- Mesures d'hygiène de base.
- Mesures d'hygiènes spécifiques en fonction de type d'activité.
- Prévention de la sélection des bactéries multirésistantes (BMR) par une politique rationnelle d'utilisation des antibiotiques, empirique et curative.
- Prévention de la diffusion des bactéries multirésistantes les plus souvent impliquées dans les infections.

Les mesures de base sont essentielles, logiques, faciles à réaliser et cependant leur observance sur le terrain est très difficile à obtenir. Parmi elles, deux sont primordiales : le lavage des mains et la tenue vestimentaire du personnel soignant.

- Le lavage des mains vient en première position car la très grande majorité des agents infectieux nosocomiaux sont transmis par voie manu portée.

Trois types de lavages des mains :

- ❖ Chirurgical pour les chirurgiens, antiseptique avant et après tout acte invasif et lors des soins d'un patient infecté et enfin simple dans tous les autres cas.
- ❖ L'utilisation d'une désinfection des mains par friction avec une solution hydro alcoolique est aujourd'hui une alternative intéressante.
- ❖ Le port des gants est ou non associé au lavage des mains suivant les circonstances mais les gants seront impérativement retiré dès la fin de l'acte.

- La tenue vestimentaire du personnel soignant est également très importante : tenue stérile ou non stérile, comportant une blouse, les cheveux courts ou attachés ou revêtus d'une calotte, une sur blouse, un masque dans certains cas. Les ongles doivent être courts et sans vernis [224].

Etude Pratique

I. Objectifs de l'étude :

Ce travail a pour objectifs de :

- Déterminer l'incidence des IAS au service d'Oncohématologie du CAC BLIDA.
- Rechercher les principaux facteurs de risque associés à ces infections.
- Identifier les étiologies microbiennes de ces infections.
- Etablir le profil de résistance aux antibiotiques des principales étiologies bactériennes isolées.
- Déterminer le lien entre le portage de BMR et la survenue des IAS.
- Sensibiliser l'ensemble du personnel hospitalier sur l'ampleur de ce phénomène.

II. Présentation de l'étude :

II.1. Type, lieu et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono-centrique à visée descriptive portant sur les cas d'infections associées aux soins survenus au niveau du service d'Oncohématologie du CAC Blida et diagnostiqués au sein de l'unité de microbiologie du laboratoire central du CHU Blida sur une durée de un an, du **1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020**.

II.2. Population de l'étude :

Notre étude porte sur l'ensemble des patients, souffrant d'hémopathies malignes, ayant présentés des signes d'infection, après 48 heures d'hospitalisation et ayant bénéficié d'un prélèvement à visée diagnostique bactériologique.

II.3. Critères d'inclusion :

- Sont inclus les infections urinaires, les bactériémies, les infections respiratoires et les sérosités.

Les critères utilisés pour le diagnostic des IAS sont ceux définis par le Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS) [225].

II.4. Critères de non inclusion :

- Durée d'hospitalisation inférieure à 48 heures.
- Patients dont les données cliniques et para-cliniques sont insuffisantes pour l'analyse statistique.
- Sont exclus les infections sur cathéter, les ISO et les méningites.

III. Matériel et Méthodes :

III.1. Matériel: Fiche de renseignement

Nous avons établi une fiche de renseignement destinée à la collecte des données relatives aux patients, contenant les paramètres suivants :

- Nom, prénom, âge et sexe.
- Date de prélèvement et d'hospitalisation.
- Nature de prélèvement.
- Motif d'hospitalisation.
- Type d'hémopathie maligne.
- Signes cliniques.
- Maladie sous-jacente et facteurs de risques.
- Bactéries isolées et résultat de l'antibiogramme.
- Evolution du patient.

Fiche de renseignement

Nom : Prénom : Age : Sexe :

Date d'hospitalisation : Date de prélèvement :

Notion d'hospitalisation auparavant : motif d'hospitalisation :

Analyse demandé :

Hémoculture ECB urines ECB pus , autres :

Recherche de portage de BMR

Type d'hémopathies malignes :

LAM LAL Lymphome hodgkinien , autres:

Signes cliniques :

Date d'apparition : < 48 H de l'hospitalisation > 48 H d'hospitalisation

Fièvre : oui non , autres :

Signes urinaires signes digestifs signes cutanés , autres :

Antibiothérapie oui non , si oui quels antibiotiques :

Chimiothérapie oui non

Dernière cure de chimiothérapie :

Port de dispositifs invasifs : Sonde urinaire : , chambre implantable

Splénectomie oui non

FNS

GR : GB : Hb : Plaquettes : taux de PNN:

Résultat de l'analyse demandé :

Résistance aux antibiotiques du germe isolé :

Evolution du malade :

III.2. Méthodes :

La collecte des données est effectuée des registres d'enregistrement de l'unité de microbiologie du laboratoire central du CHU Blida et des dossiers médicaux des patients, archivés au service d'Oncohématologie du CAC Blida.

La saisie informatique et l'analyse statistique de ces données est réalisée à l'aide du logiciel Microsoft Excel 2013.

IV. Résultats :

IV.1. Incidence des IAS :

Sur un total de 101 admissions correspondant à 58 patients hospitalisés dans le service d'Oncohématologie, durant la période d'étude, 36 patients ont présenté 55 épisodes d'IAS, soit un taux de 62,07% avec une incidence de 54,45 pour 100 admissions.

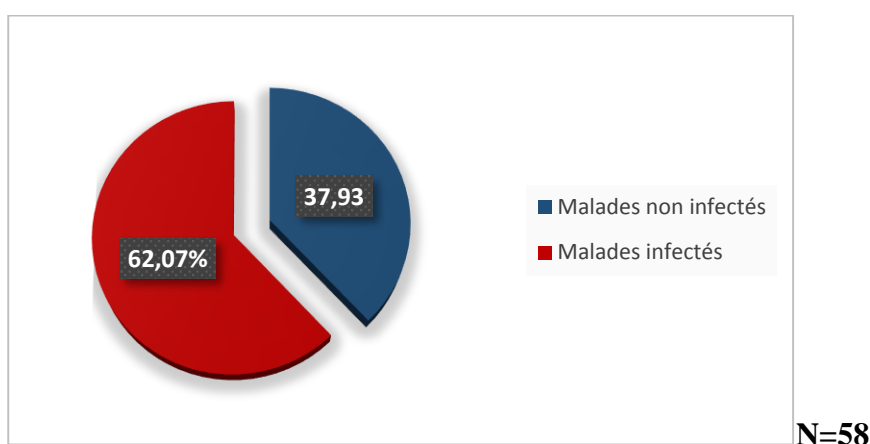


Figure 7 : Taux des patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

IV.2. Répartition des patients présentant une IAS selon le sexe :

20/36 (55,56 %) des patients sont de sexe masculin contre 16 /36 (44,44 %) de sexe féminin, soit un sexe ratio H/F de 1,25.

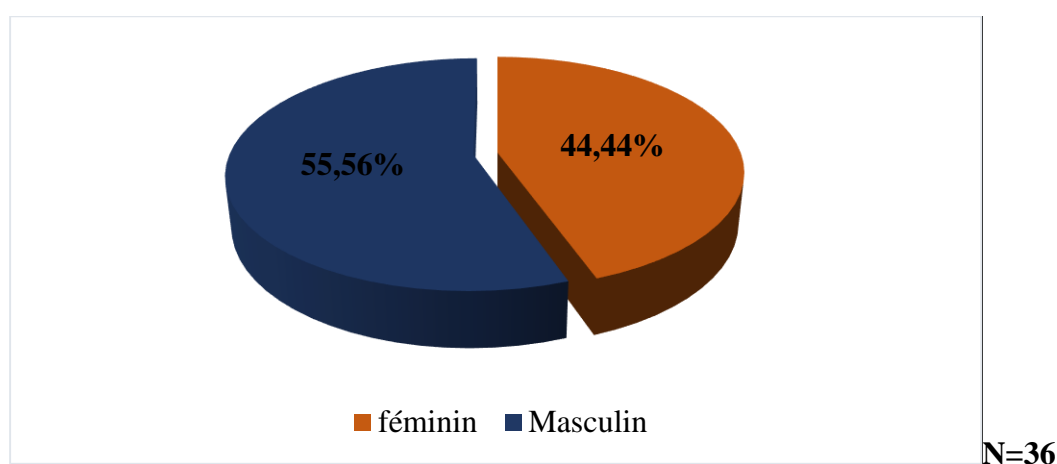


Figure 8 : Répartition selon le sexe des patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

IV.3. Répartition des patients présentant une IAS selon l'âge :

L'âge moyen des patients infectés est de 39 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 66 ans. Nos résultats montrent que les sujets âgés entre 49 et 59 ans sont les plus touchés par les IAS avec un pourcentage de 30,56 %.

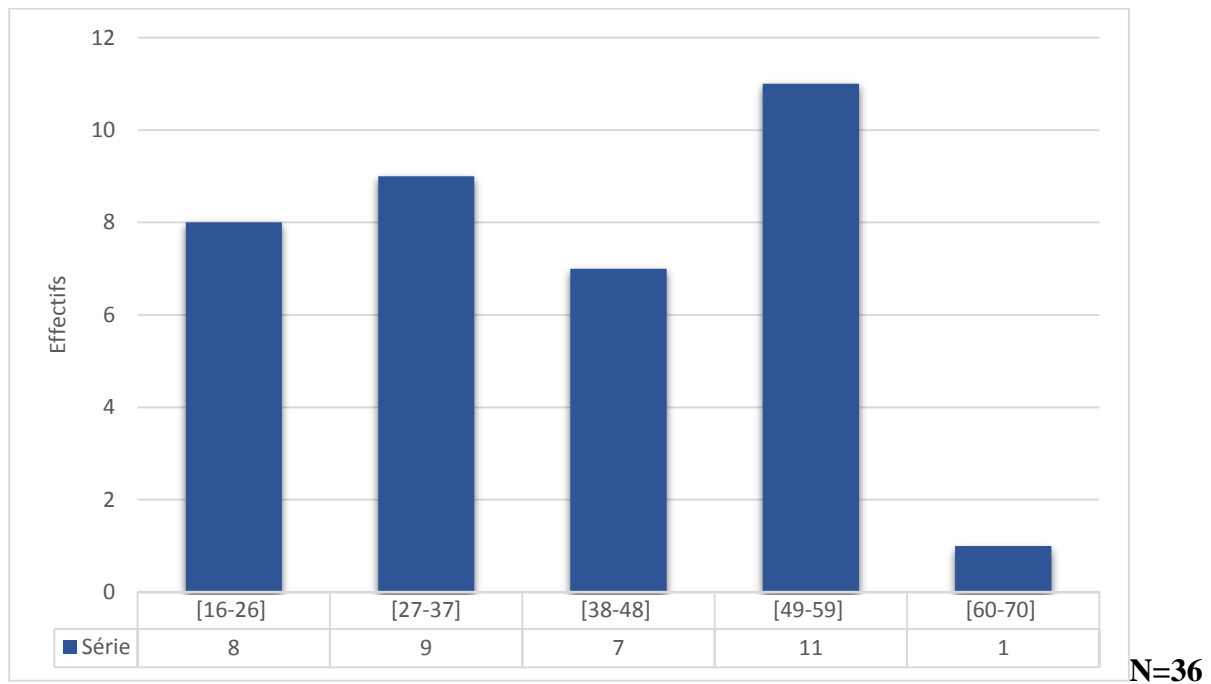


Figure 9 : Répartition par tranche d'âge des patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

IV.4. Fréquence des facteurs de risque associés aux IAS :

La **neutropénie** est associée aux IAS dans 26/36 (72,22 %), la **chimiothérapie** dans 16 /36 (44,44%) des cas. Seulement 6/36 (16,66%) des patients infectés sont porteurs de **chambres implantables**. Aucun patient n'était porteur de sonde urinaire. Concernant la splénectomie, aucun cas n'était observé chez les patients présentant des IAS.

Tableau 9 : Fréquence des facteurs de risque associés aux IAS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Facteurs de risque	Effectif	Pourcentage (%)
Neutropénie	26/36	72,22%
Chimiothérapie	16/36	44,44%
Dispositifs invasifs	6/36	16,66%
-Chambre implantable	6/6	-
-Sonde urinaire	0/6	-
Splénectomie	0/36	0%

IV.5. Répartition des épisodes d'IAS :

Nous avons identifié 55 épisodes d'IAS chez les 36 patients infectés soit un ratio infection/infecté de 1,53.

21 patients ont présenté un seul épisode infectieux, 12 patients ont présenté 2 épisodes infectieux, 2 patients ont présenté 3 épisodes et un seul patient a présenté 4 épisodes.

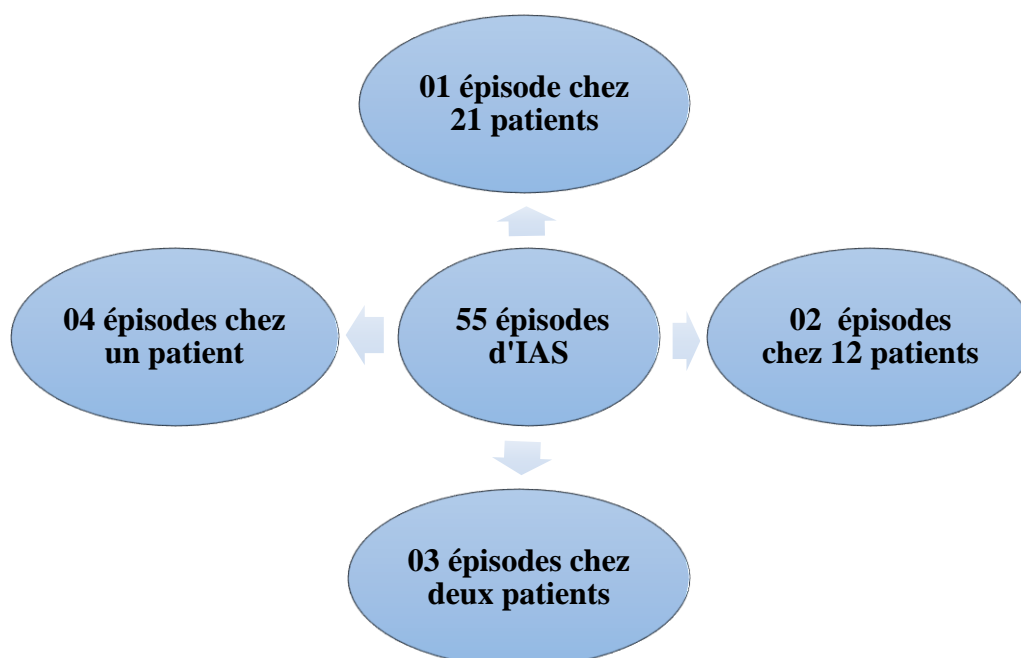


Figure 10 : Répartition des épisodes d'IAS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

IV.6. Répartition des patients et des IAS selon le type d'hémopathie maligne :

Notre population d'étude a présenté 4 types d'hémopathies malignes : la leucémie aigue myéloïde (LAM) se classe au premier rang avec 20 /36 cas (55,56 %), suivi par la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) avec 12/36 cas (33,33 %), le lymphome non hodgkinien (LNH) avec 3/36 cas (8,33 %). La leucémie myéloïde chronique (LMC) occupe le dernier rang avec 1/36 cas (2,78 %).

52,73 % des IAS (29/55) sont observées chez les patients atteints d'une LAM, 32,73% (18/55) chez les patients atteints de LAL, 10,90 % (6/55) et 3,64 % (2/55) chez les patients atteints de LNH et de LMC respectivement.

Tableau 10 : Répartition des patients et des épisodes d'IAS par type d'hémopathie maligne en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Type d'hémopathie maligne	Nombre de patients	Pourcentage	Nombre d'IAS	Pourcentage
LAM	20	55,56%	29	52,73%
LAL	12	33,33%	18	32,73%
LNH	3	8,33%	6	10,90%
LMC	1	2,78%	2	3,64%
Total	36	100%	55	100%

IV.7. Répartition des patients et des IAS par type d'infection :

Chaque type est considéré de façon indépendante. Un patient peut présenter plusieurs types d'infection et plusieurs infections de même type. Les bactériémies concernent 27 patients (23 patients avec un seul épisode et 4 patients avec deux épisodes) et les fongémies touchent 11 patients (10 patients avec un épisode et un patient avec deux épisodes). Les infections anales sont observées chez 5 patients (4 patients avec un épisode et un patient avec deux épisodes), les infections de la sphère ORL chez 3 patients, les infections génitales chez 2 patientes et les infections cutanées chez un seul patient.

Les bactériémies sont les IAS les plus fréquentes 31 /55épisodes soit (56,36%), suivies des fongémies 12/55 (21,82%), des infections anales et des infections de la sphère ORL avec 6/55 (10,91%) et 3/55 (5,45%) respectivement. Les infections génitales et les infections cutanées occupent le dernier rang avec des taux de 2/55 (3,64%) et de 1 /55 (1,82%). Aucun cas d'infection urinaire ou pulmonaire n'a été rapporté.

Tableau 11 : Répartition des patients et des épisodes d'IAS par type d'infection en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Type d'hémopathie maligne	Bactériémie	Fongémie	Infection anale	Infection de la sphère ORL	Infection génitale	Infection cutanée	Total
Nombre de patients à IAS/ type d'infection avec :							
01 épisode	23	10	4	3	2	1	43
02 épisodes	4	1	1	-	-	-	6
Nombre de patients à IAS/ type d'infection	27	11	5	3	2	1	49
Nombre des épisodes d'IAS/ type d'infection	31	12	6	3	2	1	55
%	56,36	21,82	10,91	5,45	3,64	1,82	100

Parmi les 36 patients infectés, 10 ont présenté des infections associées de type différent. La moitié de ces patients (5/10) représente l'association (bactériémie + fongémie) et un patient pour chaque type d'association restant.

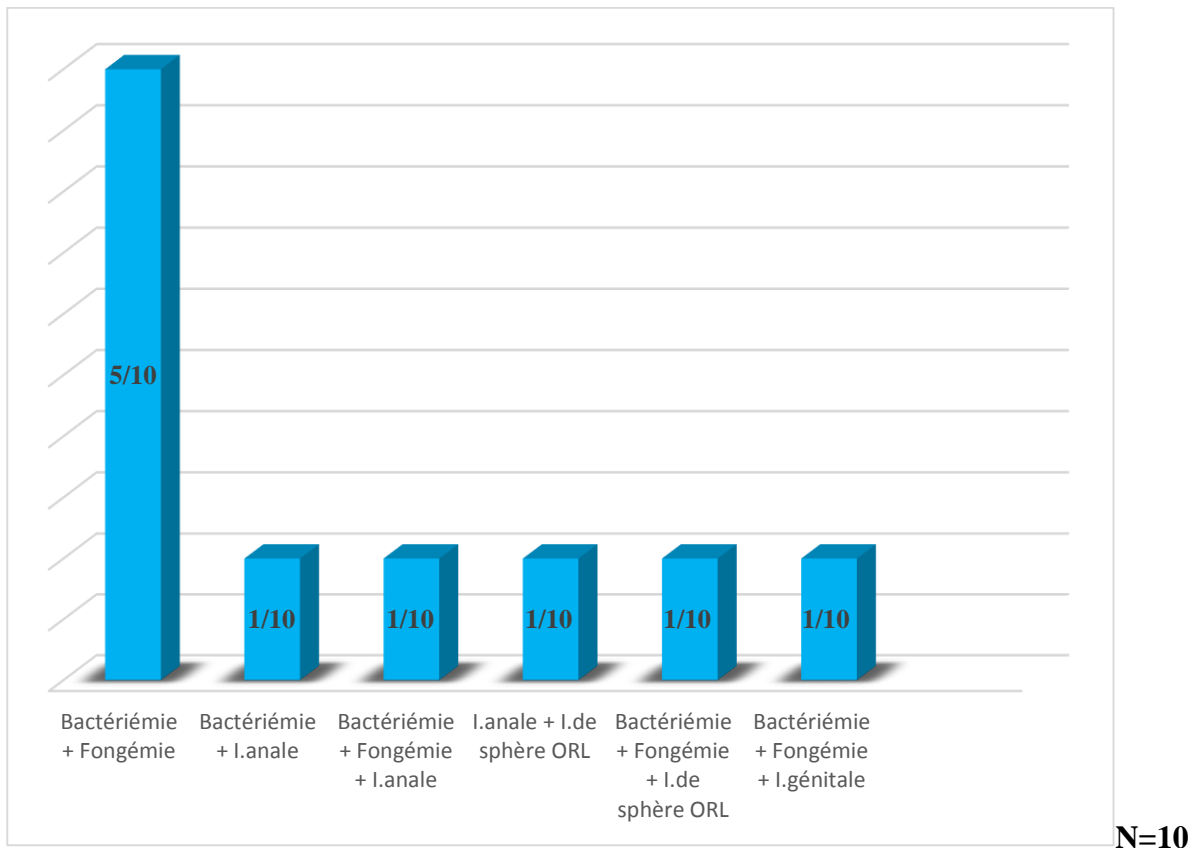


Figure 11 : Répartition des patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020) représentant des infections associées de type différent.

IV.8. Répartition des étiologies microbiennes des IAS :

Durant la période d'étude, 61 bactéries et levures sont isolées avec un taux de 45/61(73,77%) bactéries versus 16 /61 (26,23%) de levures. Les bacilles à Gram négatif sont prédominants 26/45 (57,78%) par rapport aux cocci à Gram positif 19/45(42,22%).

L'infection poly-microbienne a été identifiée dans 5 épisodes. Il s'agit d'une infection à 2 germes dans 4 cas et 3 germes dans un seul cas.

Les espèces microbiennes les plus incriminées sont représentées par : *Klebsiella pneumoniae* qui vient en tête avec 14,75 % (9/61), suivi de *Staphylocoque à coagulase négative* 13,11% (8/61), *Pseudomonas aeruginosa* 11,48 % (7/61) et *Staphylococcus aureus* 8,19 % (5/61).

Tableau 12 : Répartition des étiologies microbiennes des IAS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Etiologies	Nombre	Fréquence
<u>Bactéries :</u>	<u>45</u>	<u>73,77%</u>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	14,75%
<i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	8	13,11%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	11,48%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	8,19%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	3,28%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1,64%
<i>Escherichia coli</i>	1	1,64%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1,64%
<i>Serratia marcescens</i>	1	1,64%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1,64%
<i>Staphylococcus sp</i> (espèce non identifiée)	4	6,56%
<i>Pseudomonas sp</i> (espèce non identifiée)	2	3,28%
Entérobactéries non identifiées	2	3,28%
<i>Enterococcus sp</i> (espèce non identifiée)	1	1,64%
<u>Levures :</u>	<u>16</u>	<u>26,23%</u>
<i>Candida albicans</i>	2	3,28%
<i>Candida dubliniensis</i>	1	1,64%
<i>Geotrichum sp</i>	1	1,64%
Levures non identifiées	12	19,67%
Total	61	100%

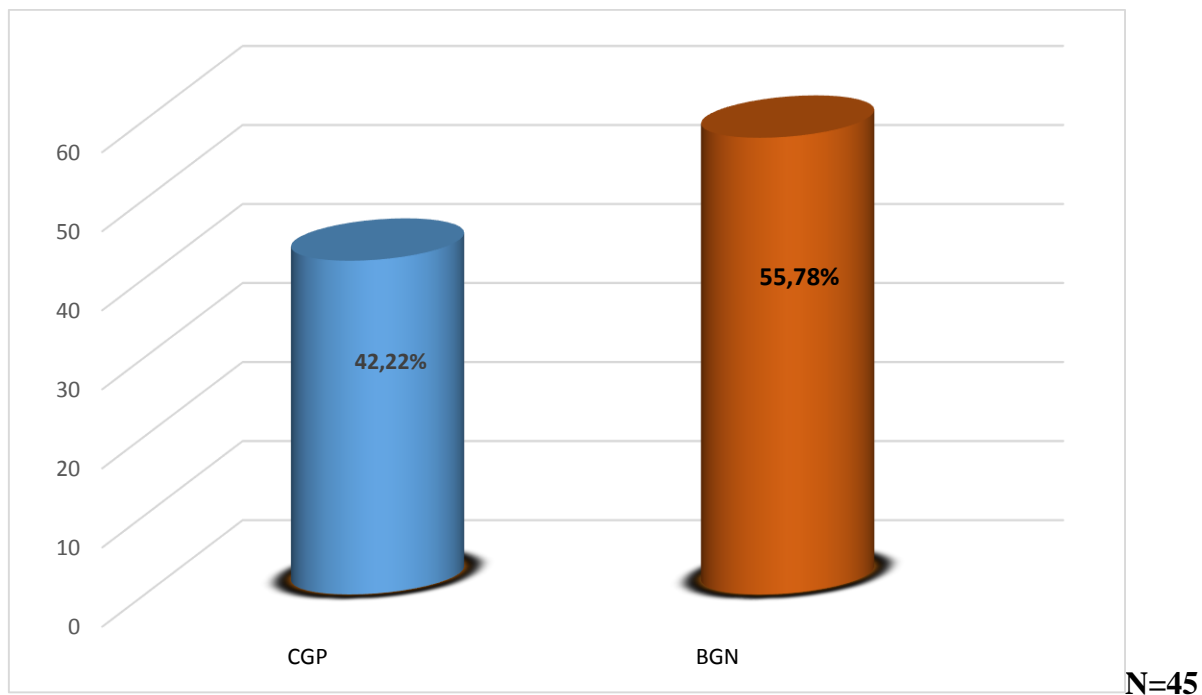


Figure 12 : Répartition des bactéries isolées selon la coloration de Gram chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

IV.9. Profil microbiologique par type d'IAS :

IV.9.1. Profil microbiologique des bactériémies et des fongémies:

Dans notre étude, l'aspect microbiologique des bactériémies est dominé par *Staphylocoque à coagulase négative* avec 25,81% (8/31), suivis de *Klebsiella pneumoniae* avec 22,59 % (7/31), *Pseudomonas aeruginosa* 12,90 % (4/31) et *Staphylococcus aureus* 9,68 % (3/31).

Au cours des fongémies, on trouve : *Candida dubliniensis* (1/12), *Geotrichum sp* (1/12) et (10/12) levures non identifiées.

Tableau 13 : Répartition des étiologies microbiennes des bactériémies et des fongémies chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Etiologie	Nombre	Fréquence
<u>Bactériémie :</u>		
<i>Staphylocoque à coagulase négative</i>	8	25,81%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	22,59%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	12,90%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	9,68%
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6,45%
<i>Serratia marcescens</i>	1	3,22%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	3,22%
<i>Staphylococcus sp</i> (espèce non identifiée)	3	9,68%
<i>Pseudomonas sp</i> (espèce non identifiée)	2	6,45%
<u>Total</u>	31	100%
<u>Fongémie :</u>		
<i>Candida dubliniensis</i>	1	
<i>Geotrichum sp</i>	1	
Levures non identifiées	10	
<u>Total</u>	12	

IV.9.2. Profil microbiologique des infections anales :

Deux souches de *Klebsiella pneumoniae* sont isolées (2/9) et une souche d'*Escherichia coli*, d'*Enterococcus faecalis* et de *Candida albicans* (1/9). Les souches non identifiées sont représentés par : 2 entérobactéries, 1 *Enterococcus sp* et 1 levure.

Le caractère poly-microbien est observé dans la moitié des cas d'infections anales (3/6).

Tableau 14 : Répartition des étiologies microbiennes des infections anales chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Etiologie	Nombre
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
Entérobactéries (genres et espèce non identifiés)	2
<i>Enterococcus sp</i> (espèce non identifiée)	1
Levure non identifiée	1
<u>Total</u>	9

IV.9.3. Profil microbiologique des infections de la sphère ORL :

Parmi les souches microbiennes isolées au cours des infections de la sphère ORL, on retrouve deux souches de *Pseudomonas aeruginosa* (2/5) et une seule souche de *Proteus mirabilis*, de *Staphylococcus aureus* et de *Candida albicans* (1/5).

Le caractère poly-microbien est observé dans les 1/3 des infections de la sphère ORL.

Tableau 15 : Répartition des étiologies microbiennes des infections de la sphère ORL chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Etiologie	Nombre
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1
<u>Total</u>	5

IV.9.4. Profil microbiologique des infections génitales :

Le profil microbiologique des infections génitales est constitué de *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus sp* d'espèce non identifiée soit (1/3) pour chacune.

Le caractère poly-microbien est observé dans la moitié des cas d'infections génitales (1/2).

Tableau 16 : Répartition des étiologies microbiennes des infections génitales chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Etiologie	Nombre
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
<i>Staphylococcus sp</i> (espèce non identifiée)	1
<u>Total</u>	3

IV.9.5. Profil microbiologique de l'infection cutanée :

Aucune bactérie n'a été isolée dans les infections cutanées. En effet, l'étiologie microbienne en cause est une levure non identifiée.

IV.10. Profils de résistance aux antibiotiques des principales étiologies bactériennes isolées :

IV.10.1. *Klebsiella pneumoniae* :

6/9 des souches sont résistantes à l'amoxicilline-acide clavulanique et l'acide nalidixique. La résistance à la céfazoline (C1G) concerne 6/7 des souches testées, à la céfotaxime 7/8, 3/9 sont résistantes à l'imipénème et à l'ertapénème et 5/7 au cortimoxazole. Concernant les aminosides, 3/8 des souches testées sont résistantes à la gentamicine et 2/8 à l'amikacine. Aucune résistance à la fosfomycine n'est enregistrée.

Tableau 17 : Profil de résistance aux antibiotiques de *Klebsiella pneumoniae* isolées chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Antibiotique	Nombre de souches résistantes/NST* (N=9)
Amoxicilline-acide clavulanique	6/9
Céfazoline	6/7
Céfalexine	1/1
Céfoxitine	1/4
Céfotaxime	7/8
Ceftazidime	2/3
Ceftriaxone	3/3
Aztréonam	3/4
Imipénème	3/9
Ertapénème	3/9
Amikacine	2/8
Gentamicine	3/8
Acide nalidixique	6/9
Ciprofloxacine	1/5
Chloramphénicol	2/6
Furanes	3/3
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	5/7
Fosfomycine	0/7

* Nombre de Souches Testées

IV.10.2. *Staphylocoque à coagulase négative* :

Chez les souches de *Staphylocoque à coagulase négative*, nous avons remarqué une résistance totale à la pénicilline et à l'oxacilline. Les (7/8) des souches sont résistantes au cortimoxazole, (6/8) à l'acide fusidique et l'erythromycine et (1/8) à la rifampicine.

La résistance aux aminosides (gentamicine et amikacine) touche (3/8) et (1/8) des souches respectivement. Concernant les fluoroquinolones, (3/8) des souches sont résistantes à la lévofloxacine et (3/7) à l'ofloxacine.

Sur l'ensemble des souches isolées, aucune n'était résistante aux glycopeptides.

Tableau 18 : Profil de résistance aux antibiotiques de *Staphylocoque à coagulase négative* isolés chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (**1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020**).

Antibiotique	Nombre de souches résistantes/NST* (N=8)
Pénicilline	8/8
Oxacilline	8/8
Gentamicine	3/8
Amikacine	1/8
Erythromycine	6/8
Clindamycine	0/3
Vancomycine	0/8
Teicoplanine	0/8
Ofloxacine	3/7
Ciprofloxacine	2/5
Lévofloxacine	3/8
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	7/8
Rifampicine	1/8
Tétracycline	0/2
Chloramphénicol	0/7
Quinupristine-dalfopristine	0/6
Acide fusidique	6/8
Fosfomycine	0/5

* Nombre de Souches Testées

IV.10.3. *Pseudomonas aeruginosa* :

Par rapport aux antibiotiques testés, la résistance n'était détectée que chez la ticarcilline et l'association ticarcilline + acide clavulanique (4/7) pour chaque antibiotique et la lévofloxacine (1/6). Aucune souche n'était résistante à la ceftazidime (0/6) et à l'imipénème (0/7).

Tableau 19 : Profil de résistance aux antibiotiques de *Pseudomonas aeruginosa* isolés chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Antibiotique	Nombre de souches résistantes/NST* (N=7)
Ticarcilline	4/7
Ticarcilline-acide clavulanique	4/7
Pipéracilline	0/6
Céftazidime	0/6
Aztréonam	0/3
Imipénème	0/7
Amikacine	0/5
Gentamicine	0/5
Nétilmicine	0/7
Tobramycine	0/7
Lévofloxacine	1/6
Ciprofloxacine	0/4
Fosfomycine	0/3
Colistine	0/7

* Nombre de Souches Testées

IV.10.4. *Staphylococcus aureus* :

Nous avons constaté que les 4/5 des isolats sont méticillino-résistants ,3/5 sont résistants à la lévofloxacine, l'acide fusidique et à l'érythromycine et 2/5 à l'amikacine et au cortimoxazole. La résistance à la rifampicine concerne une seule souche. Aucune souche n'était résistante aux glycopeptides et au chloramphénicol.

Tableau 20 : Profil de résistance aux antibiotiques de *Staphylococcus aureus* isolés chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (**1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020**).

Antibiotique	Nombre de souches résistantes/NST* (N=5)
Pénicilline	3/3
Oxacilline	4/5
Gentamicine	1/4
Amikacine	2/5
Erythromycine	3/5
Clindamycine	1/4
Vancomycine	0/5
Teicoplanine	0/5
Ofloxacine	3/4
Ciprofloxacine	1/2
Lévofloxacine	3/5
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	2/5
Rifampicine	1/5
Chloramphénicol	0/5
Quinupristine-dalfopristine	1/4
Acide fusidique	3/5
Fosfomycine	1/4

* Nombre de Souches Testées

IV.11. Taux de BMR des principales étiologies bactériennes isolées:

Parmi les souches de *Klebsiella pneumoniae* identifiées, (2/9) sont productrices de BLSE et (3/9) sont productrices de carbapénèmases.

La méticillino-résistance concerne la totalité (8/8) des souches de *Staphylocoque à coagulase négative* isolées et les (4/5) des souches de *Staphylococcus aureus*.

Aucune souche de *Pseudomonas aeruginosa* n'est multi-résistante (0/7).

Tableau 21 : Taux de BMR des principales espèces bactériennes identifiées chez les patients présentant une IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Résistance	Fréquence
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de BLSE	2/9
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de carbapénèmases	3/9
SCNRM	8/8
SARM	4/5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-résistante	0/7
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CAZ ^R	0/6
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IMP ^R	0/7
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> CIP ^R	0/4

IV.12. Portage de BMR et survenue des IAS :

Sur les 58 patients inclus dans l'étude, seulement 13 ont bénéficié d'un dépistage de portage de BMR à l'admission. 3/13 de ces derniers sont porteurs de BMR :

- Deux patients présentent un portage anal dont les germes de colonisation sont représentés par une entérobactérie BLSE (+) et l'*Acinetobacter baumannii* multi-résistante chez un patient et seulement une entérobactérie BLSE (+) chez l'autre patient.
- Un patient présente un portage nasal de SARM.

La survenue d'IAS est observée chez un seul patient. Il s'agit d'une bactériémie et le germe en cause est un *Staphylocoque à coagulase négative* SCNRM (+) autre que les BMR retrouvées dans le portage anal de ce patient.

Tableau 22 : Portage des BMR et survenue d'IAS chez les patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

Patients	Nature de portage	Résultats (BMR retrouvées)	Survenue d'IAS	Etiologies d'IAS
Patient 1	Anal	-Entérobactérie BLSE (+)	/	/
Patient 2	Anal	- <i>Acinetobacter baumannii</i> multi-résistante -Entérobactérie BLSE (+)	Bactériémie	- <i>Staphylocoque à coagulase négative</i> SCNRM (+)
Patient 3	Nasal	- <i>Staphylococcus aureus</i> SARM (+)	/	/

IV.13. L'évolution des patients :

L'évolution est favorable dans 86,11% (31/36) des cas et défavorable dans 13,89% (5/36) des cas.

Parmi les patients décédés, trois cas présentent une leucémie aigüe myéloïde et deux cas une leucémie aigüe lymphoblastique.

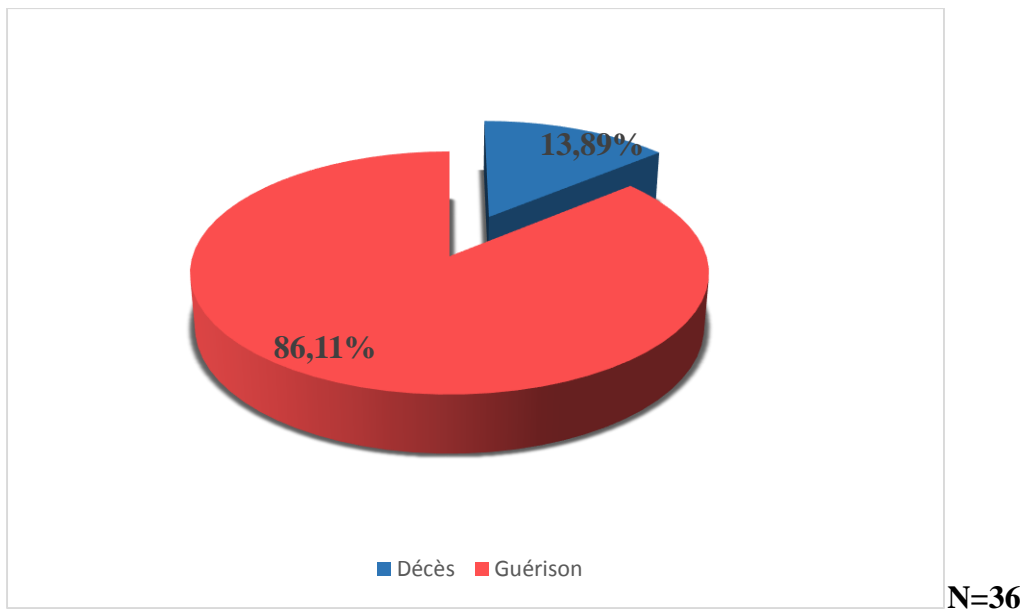


Figure 13 : Evolution des patients présentant des IAS en Oncohématologie au CAC Blida (1^{er} Janvier 2020 au 31 Décembre 2020).

V. Discussion :

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective portant sur les IAS des patients hospitalisés en Oncohématologie au CAC Blida durant l'année 2020 et présentant une hémopathie maligne. L'objectif de notre étude est d'estimer l'incidence des IAS, de recenser les étiologies microbiennes en cause ainsi que d'étudier les principaux facteurs de risque associés.

- Incidence des IAS :

Les IAS sont des événements indésirables importants dans l'histoire de la maladie des patients atteints d'hémopathies malignes [226]. L'occurrence de ces infections varie selon les populations de patients et les hôpitaux [227]. Cependant, peu d'études ont examiné l'incidence des IAS dans cette population de patients.

Dans notre série d'étude, l'incidence des IAS est de 54,45% des admissions. En 2014, Kafazi et ses collaborateurs ont rapporté une incidence d'IAS de 23,5% dans le service d'oncohématologie en Grèce [11]. En Allemagne, Engelhart et al. ont trouvé un taux d'incidence de 37,9 pour 100 patients [8]. D'après l'étude de Ghassemi et al, réalisée en 2014, les infections associées aux soins avaient une incidence de 31% [12]. En Espagne, une étude prospective de surveillance a été menée de Mars à Mai 2001 a montré un taux de 13,3 pour 100 admissions [227]. Al-Tonbar et al. ont constaté que l'incidence était de 11,2 pour 100 admissions dans une étude rétrospective effectuée en Egypte [10]. Globalement, le taux d'incidence des IAS dans notre étude est supérieur aux taux retrouvés dans la littérature [8,11, 12,227,10].

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces différences : les critères de définition d'IAS utilisés pour chacune de ces études et une différence de méthodologie, l'absence de stérilisateur contrôlable, le manque de matériel approprié, l'état physique des patients et la sévérité de leurs tableaux cliniques, le nombre limité des salles d'hospitalisation, le nombre trop élevé de personnes circulant dans le service et la limitation des ressources dédiées à la prévention de ces infections.

- Age et sexe :

L'âge moyen des patients infectés est de 39 ans, avec des extrêmes allant de 16 à 66 ans. Nos résultats montrent que les sujets âgés entre 49 et 59 ans sont les plus touchés par les IAS avec un pourcentage de 30,56 %. Contrairement aux résultats retrouvés dans l'étude Grecque qui montre une moyenne d'âge de 72,6 ans \pm 9.6 [11].

20/36 (55,56 %) des patients sont de sexe masculin contre 16 /36 (44,44 %) de sexe féminin, soit un sexe ratio H/F de 1,25. Kafazi et al, ont rapporté une nette prédominance masculine de 81,2% [11]. Les hémopathies malignes peuvent se manifester à tout âge chez les hommes et les femmes. En général, il semblerait que l'incidence de la survenue des hémopathies malignes est élevée chez les hommes de plus de 60 ans [228]. Cependant, notre population est relativement jeune à l'inverse de la population occidentale. Cette différence serait due au mode de vie et aux conditions socio-économiques et culturelles liés au pays d'origine.

- Facteurs de risque associés aux IAS :

La neutropénie est associée aux IAS dans 26/36(72,22 %), la chimiothérapie dans 16 /36 (44 ,44%) des cas. Seulement 6/36 (16,66%) des patients infectés sont porteurs de chambres implantables. Aucun patient n'était porteur de sonde urinaire. Concernant la splénectomie, aucun cas n'était observé chez les patients présentant des IAS. L'étude de Kafazi et al. indique que, la neutropénie est liée aux IAS dans 56,2%, la sonde urinaire et la chambre implantable dans 12,5% des cas pour chacune [11].

- Répartition des épisodes :

Nous avons identifié 55 épisodes d'IAS chez 36 patients soit un ratio infection/infecté de 1,53. La majorité des patients ont présenté un seul épisode au cours de leur hospitalisation soit 58,33% (21/36), 33,33% (12/36) ont présenté 2 épisodes infectieux, 5,56% (2/36) ont présenté 3 épisodes et un seul patient a présenté 4 épisodes (2,78%). Nos résultats concordent avec l'étude d'Engelhart et al, où parmi 32 patients, 24 patients ont eu un seul épisode, 5 patients ont eu deux épisodes, 2 patients ont eu trois épisodes et un seul patient a développé quatre épisodes [8].

- Type d'hémopathie maligne :

Dans notre étude, les patients infectés ont présenté 4 types d'hémopathies malignes : la LAM se classe au premier rang avec 20 /36 cas (55,56%), suivi par la LAL avec 12/36 cas (33,33%), le LNH avec 3/36 cas (8,33%). La LMC occupe le dernier rang avec 1/36 cas (2,78%). Ceci diffère des études de la littérature [11, 9]. Kafazi et al. ont rapporté que le MM vient en tête avec 4/16 cas, suivi de LNH et LLC 3/16 cas pour chacun, le SMD et le LH avec 2/16 cas pour chacun et en dernier la LAM et LAL avec 1/16 cas pour chacun [11]. Hui Liu et ses collaborateurs ont retrouvé que le LNH occupe la 1^{ère} place 520/1023 (50,83%) des patients, LAM en 2^{ème} place 367/1023 (35,87%), suivi des SMD et des SMP. En dernier rang LH [9].

Concernant les épisodes, 52,73 % des IAS (29/55) sont observées chez les patients atteints d'une LAM, 32,73% (18/55) chez les patients atteints de LAL, 10,90 % (6/55) et 3,64 % (2/55) chez les patients atteints de LNH et de LMC respectivement. Nous avons constaté que l'incidence des IAS la plus élevée est dans la leucémie aiguë myéloïde, ce résultat est conforme à celui de Bouafia et al. [206].

Les différences dans les mécanismes immunologiques et biologiques des hémopathies myéloïdes peuvent affecter la survenue des IAS. Dans les hémopathies myéloïdes, la différenciation et la maturation des cellules souches myéloïdes (neutrophiles, macrophages et mégacaryocytes) sont altérées [229]. Dans les hémopathies lymphoïdes, on observe généralement une diminution du nombre de cellules T/NK et B matures et une réduction de la réponse immunitaire adaptative, mais le système inné reste relativement intact pour protéger contre les IAS [9].

- Type d'infection :

Les bactériémies sont les IAS les plus fréquentes 31 /55 épisodes soit (56,36%), suivies des fongémies 12/55 (21,82%), des infections anales et des infections de la sphère ORL avec 6/55 (10,91%) et 3/55(5,45%) respectivement. Les infections génitales et les infections cutanées occupent le dernier rang avec des taux de 2/55 (3,64%) et de 1 /55 (1,82%). Aucun cas d'infection urinaire ou pulmonaire n'a été enregistré.

Les études faites par Engelhart et al. et Huoi et al. montrent que les bactériémies sont aussi en 1^{er} rang avec 19/44 (43,18%) et 694/1055 (65,78%) respectivement, les pneumonies en 2^{ème} position avec 15/44 (34%) et 191/1055 (18,10%) et les infections urinaires en 3^{ème} position avec 7/44 (16%) et 170/1055 (16,11%) [8, 230]. Hui Liu et al. ont constaté que les pneumonies viennent en tête avec 592 (52,20%), suivies des bactériémies 426 (37,57%) et des infections urinaires 116 (10,23%) [9]. Parmi les IAS, il a été constaté que les bactériémies sont les plus nombreuses dans les services d'oncologie [8,10,12,230].

Le sondage vésical et sa durée sont les principaux facteurs associés aux infections urinaires nosocomiales et qu'une meilleure gestion du cathétérisme urinaire permet une diminution du taux de ces infections.

- Etiologies microbiennes des IAS :

Durant la période d'étude, 61 bactéries et levures sont isolées avec un taux de 45/61 (73,77%) bactéries versus 16 /61 (26,23%) de levures. Les bacilles à Gram négatif sont prédominants 26/45 (57,78%) par rapport aux cocci à Gram positif 19/45 (42,22%). L'étude d'Hui Liu et al. converge sur ces données avec 79,49% de bactéries et 20,51% de levures. Les bactéries à Gram négatif représentent 66,83% et les bactéries à Gram positif 33,17% [9]. Engelhart et al. ont trouvé que les bactéries présentent une nette prédominance avec 31/34 (91,18%) contre 3/34 (8,82%) levures où les BGN occupent 51,61% (16/31) et les CGP 45,16% (14/31). Cependant, les BGP sont rarement isolés avec 3,23% (1/31) [8].

La prédominance des BGN peut être due à l'utilisation d'une chimiothérapie moins cytotoxique qui comprend des mucites moins sévères et une neutropénie moins profonde ou à l'absence de prophylaxie systématique contre les bactéries Gram-négatives [231, 232].

Cependant, Al-Tonbary et al. ont rapporté des taux de 94,44% (221/234) de bactéries et 5,56% (13/234) de levures. Les CGP viennent en 1^{ère} place avec 68,33% (151/221) et les BGN 31,67% (70/221) [10].

Dans notre étude, les espèces les plus incriminées sont représentées par : *Klebsiella pneumoniae* qui vient en tête avec 14,75 % (9/61), suivi de *Staphylocoque à coagulase négative* 13,11% (8/61), *Pseudomonas aeruginosa* 11,48 % (7/61) et *Staphylococcus aureus* 8,19 % (5/61). Ceci diffère de ceux retrouvés dans la littérature [8,11,12].

Tableau 23 : Les principales étiologies microbiennes des différentes séries d'études.

Etude	Les principales étiologies
Kafazi et al. [11]	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (5/15) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (4/15) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (3/15) <i>Escherichia coli</i> (2/15)
Engelhart et al. [8]	<i>Staphylocoque à coagulase négative</i> (6/34) <i>Escherichia coli</i> (6/34) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (4/34)
Ghassemi A et al. [12]	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (20/62) <i>Escherichia coli</i> (17/62) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (12/62) <i>Enterococcus sp</i> (7/62)
Notre étude	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (9/61) <i>Staphylocoque à coagulase négative</i> (8/61) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (7/61) <i>Staphylococcus aureus</i> (5/61)

- Etiologies microbiennes par type d'infection :

- Les bactériémies :

Les BGN sont les plus prédominants, contrairement aux autres études qui montrent que les CGP sont les plus trouvés [8,10,230]. Cela est probablement dû au fait que, chez les patients immunodéprimés de ces pays, l'antibioprophylaxie vise principalement à prévenir les bactériémies causées par des micro-organismes gram-négatifs, qui sont responsables des infections cliniques les plus graves [233].

Le profil microbiologique est dominé par : *Staphylocoque à coagulase négative* avec 25,81% (8/31), suivis de *Klebsiella pneumoniae* avec 22,59 % (7/31), *Pseudomonas aeruginosa* 12,90 % (4/31) et *Staphylococcus aureus* 9,68 % (3/31). Ces résultats diffèrent de ceux retrouvés dans l'étude d'Engelhart et al. où les espèces les plus incriminées sont représentés par *Staphylocoque à coagulase négative* avec (6/20), *Pseudomonas aeruginosa* (4/20) et *Escherichia coli* (3/20) [8]. Huoi et al. ont trouvé que *Staphylocoque à coagulase négative* vient en premier avec 44,2% [230]. Le *Staphylocoque à coagulase positif* occupe la 1^{ère} position 32% (32/100), suivi de *Staphylocoque à coagulase négative* en 2^{ème} position 26% (26/100) dans l'étude d'Al-Tonbary et al. [10].

- Les fongémies :

Au cours des fongémies, nous avons trouvé : *Candida dubliniensis* (1/12), *Geotrichum sp* (1/12) et (10/12) levures non identifiées. Dans l'étude française, *Candida sp* représente 4,6% [230]. L'étude égyptienne a rapporté un taux de 5% (5/100) pour *Candida albicans* [10].

- Taux de BMR des principales étiologies bactériennes isolées:

Parmi les souches de *Klebsiella pneumoniae* identifiées, (2/9) sont productrices de BLSE et (3/9) sont productrices de carbapénèmases.

La méticillino-résistance concerne la totalité (8/8) des souches de *Staphylocoque à coagulase négative* isolées et les (4/5) des souches de *Staphylococcus aureus*. Aucune souche de *Pseudomonas aeruginosa* n'était multi-résistante (0/7). Selon une étude égyptienne, 30% des staphylocoques sont des SARM et 45% des entérobactéries sont productrices de BLSE [10].

Les BMR ne sont cependant pas plus virulentes que les bactéries sensibles de la même espèce mais la multirésistance peut rendre difficile le traitement. Ces taux élevés de BMR nécessitent une surveillance épidémiologique en raison du risque de diffusion épidémique lié à la transmission croisée ou à la pression de sélection par les antibiotiques et la mise en œuvre de programmes ciblés de lutte contre ces BMR isolées.

- Portage de BMR et survenue des IAS :

Sur les 58 patients inclus dans l'étude, seulement 13 ont bénéficié d'un dépistage de portage de BMR à l'admission. 3/13 de ces derniers sont porteurs de BMR :

- Deux patients présentent un portage anal dont les germes de colonisations sont représentés par une entérobactérie BLSE (+) et l'*Acinetobacter baumannii* multi-résistante chez un patient et seulement une entérobactérie BLSE (+) chez l'autre patient.
- Un patient présente un portage nasal de SARM.

La survenue d'IAS est observée chez un seul patient. Il s'agit d'une bactériémie et le germe en cause est un *Staphylocoque à coagulase négative* SCNRM (+) autre que les BMR retrouvées dans le portage anal de ce patient.

Le portage des BMR peut persister plusieurs mois chez les patients porteurs sans aucun signe clinique d'infection. Les patients porteurs peuvent donc l'être encore au moment d'une nouvelle hospitalisation, c'est pourquoi le dépistage des BMR doit se faire de façon systématique, pour tous les patients, dès leur admission dans les services les plus exposés comme les soins intensifs et les services d'oncohématologie. La notion de portage de BMR est indiquée sur les dossiers des patients pour qu'ils soient identifiés rapidement et permettre la prise en charge adaptée [234].

- Evolution des patients :

L'évolution est favorable dans 86,11% (31/36) des cas et défavorable dans 13,89 % (5/36) des cas. Ceci semble concorder avec l'étude de Kafazi et al où le taux de mortalité chez les patients infectés est de 12,5% [11]. Il est difficile de corréler le décès à l'affection principale, aux éventuelles pathologies associées, à l'IAS elle-même ou à d'autres événements intercurrents.

CONCLUSION

Les infections associées aux soins en oncohématologie constituent un problème réel de santé publique. Leurs conséquences sont majeures sur la morbi-mortalité des patients, la consommation d'antibiotiques, les coûts de santé et la durée d'hospitalisation. Depuis la dernière décennie, ce type d'infection a fait l'objet d'une véritable prise en compte en tant que marqueur de la qualité des soins.

La lutte contre l'acquisition de ces infections au service d'oncohématologie nécessite une bonne collaboration entre cliniciens, biologistes et épidémiologistes. Plusieurs axes doivent être concrétisés:

- La mise en œuvre d'un système de surveillance épidémiologique continue.
- l'établissement de recommandations écrites précisant les règles d'hygiène et d'asepsie.
- Les mesures d'hygiène doivent être respectées par le personnel soignant, et ce afin d'éviter les transmissions croisées des bactéries. Les mesures de prévention doivent être également respectées car elles ont amplement démontré leur efficacité dans la réduction du nombre de cas des IAS.
- Le laboratoire de microbiologie devrait bénéficier de la biologie moléculaire qui pourrait avec le développement qu'elle connaît permettre le diagnostic rapide et fiable des IAS, ainsi que la détermination des résistances des bactéries incriminées.
- Dépistage systématique des patients à l'admission et du personnel soignant médical et paramédical à la recherche des SARM et EBLSE.
- La notification rapide et claire par le laboratoire qui permet de faire connaître à l'équipe soignante les patients porteurs de BMR.
- L'antibiothérapie probabiliste devrait être adaptée conformément aux recommandations nationales afin d'éviter la diffusion de bactéries multirésistantes.

Références

Bibliographiques

- [1]: Haley RW, Culver DR, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP et al. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 1985;121:182-205
- [2]: Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Intensive care unit acquired infection : a prevalence and impact on morbidity and mortality. *Acta Anesthesiol Scand* 2003;47:1132-1137
- [3]: Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S (2010) Diagnosis and management of infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin* 26:59–91.
- [4]: Bailey LC, Reilly AF, Rheingold SR (2009) Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol* 46: 313–24
- [5]: Molteni A, Nosari A, Montillo M, Cafro A, Klersy C, et al. (2005) Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Haematologica* 90: 1145-1147
- [6]: Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, et al. (2006) 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24: 3187-3205
- [7]: Espinasse F, Page B, Cottard-Boulle B. Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. *Rev Francoph Lab*. nov 2010;2010(426):51-63.
- [8]: Steffen Engelhart, MD; Axel Glasmacher, MD, PhD; Martin Exner, MD, PhD; Michael H. Kramer, MD, MPH, PhD. Surveillance for Nosocomial Infections and Fever of Unknown Origin Among Adult Hematology–Oncology Patients. <http://www.jstor.org/stable/10.1086/502043>.
- [9]: Hui Liu, Jin Zhao., Yubin Xing, Meng Li, Mingmei Du, Jijiang Suo, Yunxi Liu. Nosocomial Infection in Adult Admissions with Hematological Malignancies Originating from Different Lineages: A Prospective Observational Study. doi:10.1371/journal.pone.0113506.
- [10]: Al-Tonbary, Y. A., Soliman, O. E., Sarhan, M. M., Hegazi, M. A., El-Ashry, R. A., El-Sharkawy, A. A., ... Yahya, R. (2010). Nosocomial infections and fever of unknown origin in pediatric hematology/oncology unit: a retrospective annual study. *World Journal of Pediatrics*, 7(1), 60–64. doi:10.1007/s12519-010-0212-1
- [11]: Kafazi A, Stylianou C, Zwmas A, Aggeli C, Papadaki E, et al. (2017) Surveillance of Healthcare-Associated Infections Rates in Hematology-Oncology Patients. *J Integr Oncol* 6: 200. doi:10.4172/2329-6771.100020
- [12]: Ghassemi A, Farhangi H, Badiie Z, Banihashem A, Mosaddegh MR. Evaluation of Nosocomial Infection in Patients at hematology-oncology ward of Dr. Sheikh children's hospital. Received: 11 March 2014/Accepted: 12 July 2015. *Iranian Journal of Pediatric Hematology Oncology* Vol5.No4
- [13]: Bonacorsi, S., Bidet, P., Geslain, G., Cointe, A., Doit, C., Biran, V., et Mariani-Kurkdjian, P. (2018). Spécificités des examens bactériologiques du nouveau-né suspect d'infection. *Revue Francophone Des laboratoires*, 2018(500), 55-62. doi :10.1016/s1773-035*(18)30088-1
- [14]: Hygiène des mains : Manuel technique de référence, A l'attention des professionnels soignants, des formateurs et des observateurs des pratiques d'hygiène des mains, OMS.
- [15]: Mayon-White R et al. An international survey of the prevalence of hospital -acquired infection. *J Hosp Infect*, 1988, 11 (suppl A):43–48)
- [16]: Emmerson AM et al. The second national prevalence survey of infection in hospitals — overview of the results. *J Hosp Infect*, 1996, 32:175–190

- [17]: Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales. Mai–Juin 1996. Comité technique national des infections nosocomiales. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 1997, No 36
- [18]: Albrecht A. Les infections nosocomiales d'origine bactérienne, ce que doit savoir le pharmacien d'officine. Université de Lorraine, faculté de Pharmacie ; 2015.
- [19]: WHO/CDS/CSR/EPH/2002.12
- [20]: Astagneau, P., & Gambotti, L. (2007). Infections nosocomiales. EMC - Traité de Médecine AKOS, 2(1), 1–5. Doi:10.1016/s1634-6939(07)45382-0
- [21]: Cruse PJE, Ford R. The epidemiology of wound infection. A 10 year prospective study of 62,939 wounds. Surg Clin North Am, 1980, 60:27–40
- [22]: Horan TC et al. Nosocomial infections in surgical patients in the United States, 1986–1992 (NNIS). Infect Control Hosp Epidemiol, 1993, 14:73–80.
- [23]: Hajjar J et al. Réseau ISO Sud-Est: un an de surveillance des infections du site opératoire. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 1996, No 42
- [24]: Gabriel Birgand. Infections du site opératoire : approches originales du diagnostic et de la prévention. Santé publique et épidémiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. ffNNT : 2014PA066123ff. fftel-01067988f
- [25]: DM Sievert P Ricks JR Edwards Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections : Summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013 (34).
- [26]: H Misteli Spectrum of pathogens in surgical site infections at a Swiss university hospital. Swiss Med Wkly 2011 (140)
- [27]: S Koutsoumbelis AP Hughes FP Girardi Risk factors for postoperative infection following posterior lumbar instrumented arthrodesis. J Bone Joint Surg Am 2011 (93).
- [28]: Drs Caroline Di Benedetto, Alessandra Bruno et Enos Bernasconi Infection du site chirurgical: facteurs de risque, prévention, diagnostic et traitement Rev Med Suisse 2013; 9 : 1832-9
- [29]: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Identifying Healthcare-associated Infections (HAI) for NHSN Surveillance (2016).
- [30]: <http://www.ce-mir.fr/UserFiles/File/national/livreferentiel/61-ch55-562-574-9782294755163-copie>.
- [31]: Kelaiaia H. Zoufoul A .Isolement des bactéries responsables de l'infection nosocomiale à partir un milieu hospitalier ; 2014.
- [32]: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_nous_soutenir/lip/lip72_infections_nosocomiales-institut-pasteur.pdf
- [33]: Amélie Boillot. Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses : Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2010. ffhal-01733255
- [34]: Anne TRECUL. Effet de l'acide valproïque sur l'hématopoïèse : rôle du réseau de régulation “microARN / Facteurs de transcription” 2014.

- [35]: BINET C, DOMENECH J, HERAULT O. (2004). Cellules souches hématopoïétiques : Régulation (rôle du microenvironnement, facteurs de croissance).
<http://fmc.med.univtours.fr/Pages/Hemato/DES/A2.pdf>
- [36]: Maëlle Mauzon. Les cellules souches hématopoïétiques : définition, origines et principales utilisations thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2011. fffhal-01738828f
- [37]: Schmidt PM, Cornu P, Angellilo-Sherrer A. Bases physiopathologiques en hématologie générale. 2013 Hématologie. Référentiels des collèges, Société Française d'hématologie, 3ème édition, 2018. Sébahoun G. Hématologie clinique et biologique. 2e édition ; Arnette 2005
- [38]: SCHVED J.F. Hématopoïèse, cellules souches et précurseurs hématopoïétiques. Association pour le développement de l'hématologie et de la transfusion (2008).
<http://www.adhet.org/pages/enseignements/hematologie.html>
- [39]: BINET C. (2008). L'hématopoïèse.
<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/Hematopoiese/hematopoiese.html>
- [40]: BINET C, DOMENECH J, HERAULT O. (2004) Cellules souches hématopoïétiques : Propriétés, description des différents types, schéma de l'hématopoïèse.
<http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A1.pdf>
- [41]: LERECLUS Emilie. (2018) Origine et rôles des cellules myéloïdes suppressives dans le sepsis.
- [42]: Bernard J, Lévy J P, Varet B, Claudel JP, Rain JD, Sultan Y. Hématologie. Abrégé. Masson, 9ème ed. Paris ; 1998:352p.
- [43]: <http://thesesups.ups-tlse.fr/1650/1/2011TOU30305.pdf>
- [44]: Corinne S. Hodgson & Associates (B.A., M.A., M.Sc., Ph.D.) Le cancer du sang au Canada Faits et statistiques 2016.
- [45]: Valensi, F. Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé Encyclopédie Médico-chirurgicale 13-018-G-05.
- [46]: http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/pediatrie/enseignement/cancers_enfant/site/html/2.html
- [47]: Lemare F, Cazin J-L, Limat S, Aulagner G, Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Pharmacie clinique pratique en oncologie 2016.
<http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294734885>
- [48]: Fondation ARC pour la recherche contre le cancer « Que sont les leucémies de l'adulte ? » 12/11/2018. Disponible sur le site de la Fondation ARC pour la recherche contre le cancer. Dernier accès le 20/02/2019
- [49]: Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2006 ; 368 : 1894-907. [Google Scholar]
- [50]: Céline C, Ivan C. Moura et Olivier H. Les ROS : une nouvelle cible thérapeutique dans les leucémies ? Med Sci (Paris) 2010; 26: 1033–1035.
<https://doi.org/10.1051/medsci/201026121033>
- [51]: Ashkan Emadi , MD, PhD, University of Maryland; Jennie York Law , MD, University of Maryland (2020).
- [52]: Gonon-Demoulian R, Goldman J, Nicolini F. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. Bull Cancer 2014 ; 101 : 56-67. doi : 10.1684/bdc.2013.1876

- [53]: An, X., Tiwari, A. K., Sun, Y., Ding, P.-R., Ashby, C. R., & Chen, Z.-S. (2010). BCRABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: A review. *Leukemia Research*, 34(10), 1255– 1268. doi:10.1016/j.leukres.2010.04.016
- [54]: Geissler J. Recommandations thérapeutiques pour les personnes vivant avec la LMC. Chronic Myeloid Leukemia Advocates Network 2011. www.cmladvocates.net/index.php?view=article&catid=91%3Acml-recommendations&id=173%3Acmlsummary-francais&format=phocapdf&option=com_content.
- [55]: National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Chronic myelogenous leukemia. V2.2012. www.nccn.org.
- [56]: Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*. 2011 Jan;58(1):4-14
- [57]: Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013 Apr;49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. Available from <http://eco.iarc.fr>. Accessed on 05/03/2018.
- [58]: Géraldine Salmeron. Physiopathogénie du lymphome de Hodgkin. *Hématologie*. 1 mai 2010;16(3):253-9.
- [59]: Thomas E. Witzig , MD, Mayo Medical School 2018.
- [60]: Fouquet G, Guidez S, Richez V, Systchenko T, Gruchet C, Moya N, et al. Myélome multiple. <https://www-em--Prem-Comdocadisups-Tlsefrdatatraitessa13-50914> (2017). <https://www-em--premium-com.docadis.ups-tlse.fr/article/1128889>
- [61]: Durie BGM. Multiple Myeloma: Concise Review of the Disease and Treatment Options, 2018 Edition. <https://www.myeloma.org/sites/default/files/2019-04/CR.pdf>
- [62]: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/hematologie-et-oncologie/syndromes-myéoprolifératifs/revue-générale-des-néoplasies-myéoprolifératives>. Jane Liesveld , MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center. Dernière révision totale sept. 2020| Dernière modification du contenu sept. 2020
- [63]: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/syndromes-myéoprolifératifs/polyglobulie-essentielle>. Jane Liesveld , MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center. Dernière révision totale sept. 2020| Dernière modification du contenu sept. 2020
- [64]: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/syndromes-myéoprolifératifs/myéofibrose-primitive>. Jane Liesveld , MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center. Dernière révision totale sept. 2020| Dernière modification du contenu sept. 2020
- [65]: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/syndromes-myéoprolifératifs/thrombocytémie-essentielle>. Jane Liesveld , MD, James P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center. Dernière révision totale sept. 2020| Dernière modification du contenu sept. 2020
- [66]: Afsaneh Barzi, Mikkael A. Sekeres. Myelodysplastic syndromes: A practical approach to diagnosis and treatment. *Cleveland clinic journal of medicine*, volume 77. Number 1. January 2010.

- [67]: <https://www.onco-hdf.fr/app/uploads/2019/04/24245.pdf> .Pierre FENAUX, Lionel ADES, Norbert VEY.
- [68]: Anuforom O, Wallace GR, Piddock LV. The immune response and antibacterial therapy. *Med Microbiol Immunol (Berl)*. avr 2015;204(2):151-9.
- [69]: Nucci M, Anaissie E. Infections in Patients with Multiple Myeloma in the Era of High-Dose Therapy and Novel Agents. *Clin Infect Dis*. 15 oct 2009;49(8):1211-25
- [70]: Nosari A. INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 5 nov 2012;4(1):2012070.
- [71]: Bodey GP, Rodriguez V, Chang H-Y, Narboni G. Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients. *Cancer*. avr 1978;41(4):1610-22
- [72]: Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 1 avr 2010;95(4):644-50.
- [73]: Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol*. juill 2009;46(3):259-68.
- [74]: Montagna MT, Giglio OD, Napoli C, Lovero G, Caggiano G, Delia M, et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies (Aurora Project): Lights and Shadows During 18-Months Surveillance. *Int J Mol Sci*. 13 janv 2012;13(1):774-87.
- [75]: MARTIN P, AULAGNER G. La greffe de cellules souches hématopoïétiques. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*, 2009, vol 5, n°20, p. 16-28
- [76]: RIBAUD P. Complications infectieuses des greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques. *Le courrier de la transplantation*. Septembre 2002, vol 2, n°3, p.111-114.
- [77]: Dahyot-Fizelier C, Debaene B, Mimoz O. Gestion du risque infectieux chez le splénectomisé. *Ann Fr Anesth Réanimation*. avr2013;32(4).
- [78]: Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730—51.
- [79]: Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316—22.
- [80]: Leclercq B, Bussy C, Blot F. Infections nosocomiales en oncohématologie. In: Avril JL, Carlet J, editors. *Les infections nosocomiales et leur prévention*. Paris: Ellipses,; 1998. p. 323-45.
- [81]: Pinel B, Cassou-Mounat T, Bensadoun R-J. Candidose oropharyngée et radiothérapie. *Cancer/Radiothérapie*. mai 2012;16(3):222-9
- [82]: Bommart S, Bourdin A, Makinson A, Durand G, Micheau A, Monnin-Bares V, et al. Les complications infectieuses thoraciques des hémopathies malignes. *J RadiolDiagnInterv*. févr2013;94(2):199-207
- [83]: Dr Martin Stocker. Recommandations pour la prise en charge des nouveau-nés > 34 semaines avec des facteurs de risque pour une infection bactérienne périnatale (sepsis néonatal précoce). 2013;24(1):3
- [84]: Michielsen W, Peleman R. *Les maladies infectieuses* 2:7.

- [85]: Bensadoun R-J, Page FL, Darcourt V, Bensadoun F, Ciais G, Rostom YA, et al. Mucite radio-induite des voies aérodigestives : prévention et prise en charge Recommandations du groupe Mucites MASCC/ISOO. Bull Cancer (Paris). 31 janv2006;93(2):201-11
- [86]: Frauche V, Drouglazet P, Hubert N, Gustave-Roussy I. La prise en charge du patient greffé de moelle. 2001;11.
- [87]: Actualités sur l'épidémiologie et le diagnostic des infections fongiques invasives. Option/Bio. janv2017;28(555-556):13-5.
- [88]: Montravers P, Desmard M, Dufour G. Candidémies en réanimation. 2010;14
- [89]: Gangneux J-P, Drogoul A-S. Infections fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. 2008;14:7.
- [90]: Lecointre R, Bleyzac N. Infection fongique invasive en oncologie et hématologie pédiatrique : analyse de la littérature et étude médicoéconomique des coûts de prise en charge. Ann Pharm Fr. juill2011;69(4):214-20
- [91]: Lavigne G, Sotto A, Lavigne J-P. Prise en charge et prévention de l'épisode infectieux lors des neutropénies fébriles. 2007;(158):14
- [92]: Derouin F, Bultel C, ROZE S, Thomann C, Ribeiro F. Coordination rédactionnelle. déc2005;318.
- [93]: CONNIE R. MAHON, DONALD C. LEHMAN, GEORGE MANUSELIS, 2011. Textbook of diagnostic microbiology, fifth edition.
- [94]: PILLY E. (2013). Maladies infectieuses tropicales, 24ème édition. Paris: Groupe Burlat;227p.
- [95]: GUIRAUD P. J. (2012). Microbiologie alimentaire. Paris: Les preses ISBN;22,80,171p.
- [96]: Carbonnelle B., Denis F., Marmonier E., Pinon G., Vargues R., Bactériologie médicale : Techniques usuelles. SIMEP SA, Paris, 1987: 121-137, 146-155.
- [97]: Zouhdi M. Cours de bactériologie, 3ème année Pharmacie 2009
- [98]: BIOMERIEUX SA. Api 20 NE Réf. 20 050. Système d'identification des bacilles à Gram négatif 2004 :1-4
- [99]: Gueye O. 2007. Utilisation des méthodes biométrique dans l'identification de quelques bacilles à Gram négatif .P 22,24-28
- [100]: Pilet C., Bourdon J. L., Toma B., Marchal N., Balbastre C. Les entérobactéries Bactériologie médicale et vétérinaire : Systématique bactérienne. Doins Paris 2é édition 1979 : 109-187.
- [101]: <https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-e-coli>
- [102]: <https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-klebsiella-pneumoniae>
- [103]: <https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-enterobacter-cloacae>
- [104]: <https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-proteus-mirabilis>
- [105]: Freney J, Girardo P, Freydière A M, Renaud F N R ; Entérobactéries biologie Clinique 2006 ; pages 1-2
- [106]: <https://clinicalgate.com/enterobacteriaceae2/#:~:text=B%20Virulence%20factors&text=Endotoxin%2C%20a%20part%20of%20the,species%20and%20strains%2C%20cause%20diarrhea>.

- [107]: Nauciel C., Vildé J.L. (2007). Bactériologie médicale. Elsevier Masson SAS .P 122-123.
- [108]: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/pathogene.html>
- [109]: Petra Lüthje, Annelie Brauner (2014). Virulence factors of uropathogenic E. coli and their interaction with the host.
- [110]: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/entero.html>
- [111]: Guide pratique des bactéries pathogènes édition 2017 SOMIPEV.
- [112]: GAUDY C., et BUXERAUD J. (2005). Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique. Paris: Elsevier SAS; 20p.
- [113]: M. Vallée, E. Bey, C. Le Goux, V. Cattoir, B.J. Gaborit. Progrès FMC, 2018, 4, 28, F103.
<https://www.urofrance.org/resistances-bacteriennes-que-doit-savoir-lurologue>.
- [114]: FRENEY. J; GIRARDO. P; FREYDIERE .A; RENAUD. F; 2007 les entérobactéries : Elsevier SAS, 2007.
- [115]: LAGHA N. (2015). Etude de la résistance aux antibiotiques des entérobactéries productrices de β -lactamases à spectre étendu (BLSE) isolées de l'hôpital de Laghouat. Tlemcen: Université Abou Bekr Bekaid;12,14p.
- [116]: FAUCHERE J. L. (1997). BACTERIOFICHES: Techniques en bactériologie clinique. Paris: Ellipses;39, 43p.
- [117]: COURVALIN P., LECLERCQ R., et BINGEN E. (2006). Antibiogramme 2ème édition. Paris: Editions ESKA; 27,44,63, 141,350-349p.
- [118]: Lahlou Amin I, Salord H, Gille Y, Roure C, Tigaud S, Bajou T, Ratbi N, Kassmi H-L. (2008). Pseudomonas aeruginosa et résistance isolée à l'imipénème : clone émergent en milieu hospitalier. Les techniques de laboratoire. 11 : 4-9
- [119]: Richet H. (2003). Prise en charge d'une épidémie à Pseudomonas aeruginosa. Annals Françaises d'Anesthésie et Réanimation. 2 : 544-547
- [120]: J.P. Euzéby, Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale à l'usage des étudiants de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
<http://www.bacteriologie.net/generale/resistanceantibiotiques.html>
- [121]: Hafiane A. et Ravaoarino M. « Différentes méthodes de typage des souches de Pseudomonas aeruginosa isolées des patients atteints de mucoviscidose ». Elsevier Masson, Médecine et maladies infectieuses. 2008 ; 38 : 238- 47.
- [122]: Avril J-L., Dabernat H., Denis F. et al. (2000). Bactériologie Clinique. Ellipses. 3ème Edition. 511 p.
- [123]: <https://fineartamerica.com/featured/1-mdr-pathogen-pseudomonas-aeruginosa-science-source.html>
- [124]: Léon L M; Michel V. Bactériologie médicale. 2ème édition. Paris: Flammarion édition; 1990. p. 567-73.
- [125]: Delarras C. Microbiologie pratique pour le laboratoire d'analyses ou de contrôle sanitaire. Tec & Doc Lavoisier. 2007 ; 476.
- [126]: DENIS F., M-C POLY., C MARTIN., E BINGEN., RQUENTIN. 2007. Bactériologie médicale, techniques usuelles .MASSON, Cedex. P333-335.
- [127]: Freney J, Renaud F, Leclercq R, Riegel P, Collectif. Précis de bactériologie clinique. 2e édition. Paris: Editions ESKA; 2007.

- [128]: Bentzmann Sophie., Plésiat P. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* une virulence complexe. *Revue Francophone des Laboratoires* – septembre octobre 435: 73-81.
- [129]: Antônio José Rocha, Mario Ramos de Oliveira Barsottini, Renan Rhonalty Rocha, Maria Vitória Laurindo, Francisco Leandro Laurindo de Moraes, Soraya Lília Da Rocha. *Pseudomonas Aeruginosa Virulence Factors and Antibiotic Resistance Genes*. 2019 *Brazilian Archives of Biology and Technology* 62(62):19180503 .DOI: 10.1590/1678-4324-2019180503
- [130]: Mérens A., Delacour H., Plesiat P., Cavallo J-D., Jeannot K. (2011). *Pseudomonas aeruginosa* et résistance aux antibiotiques. *Revue Francophone des Laboratoires* 435: 49-62
- [131]: Poole K. (2004). Efflux-mediated multiresistance in Gram-négative bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 126 Pp.
- [132]: EUCAST, 2017. Site web 2: <http://www.eucast.org/>
- [133]: Mérens A., Jault P., Bargues L., Cavallo JD., (2013). Infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Information supplémentaire 3. Mécanismes de résistance acquis aux antibiotiques chez *Pseudomonas aeruginosa*. *EMC - Maladies infectieuses* 10: 1-5
- [134]: Becker K., Heilmann C., Peters G. (2014) ‘Coagulase-negative staphylococci’, *Clinical Microbiology Reviews*, 27(4): 870–926.
- [135]: Caby, F., Bismuth, R. et Bossi, P.(2010). Infections à staphylocoques. *EMC- Traité de Médecine AKOS*. Elsevier 12 (3), p.1-7.
- [136]: Denis, F., Ploy, M.-C., Martin, C., Cattoir, V., Barbeyrac, B. de, Barraud, O., B. et C., and Fumat, C.(2016). *Bactériologie médicale: techniques usuelles 3ème édition* .Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.
- [137]: Flandrois JP, Courcol R, Lemeland Jf, Ramuz M, Sirot J and Soussy CJ, (1997). *Bactériologie Médicale*. Presses universitaires, Lyon.
- [138]: Fauchere J.L.et Avril J.L.(2002). *Bactériologie générale et médicale*. Ellipes,Paris.213-217pp.
- [139]: Couture B. (1990). *Bactériologie médicale, étude et méthodes d’identification des bacteries aérobies et facultatives d’intérêts médical*, Paris.13- 151pp.
- [140]: Kloos W.E. , Veron M.(1990). *Bactériologie médical « Staphylococcus et Micrococcus »*J.Fleurette, 2 ème édition. Flammarion médecine-sciences, paris. 773-794pp.
- [141]: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/staph.html>
- [142]: <https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-and-identification-of-staphylococcus-aureus>
- [143]: <https://microbiologyinfo.com/biochemical-test-identification-staphylococcus-epidermidis>
- [144]: <https://microbenotes.com/staphylococcus-saprophyticus>
- [145]: Vasanthakumari, R. (2009). *Practical Microbiology*, BI Publications Pvt. Ltd., New Delhi,India.
- [146]: DAOUDI, N. Prévalence et antibiorésistance du staphylococcus aureus résistant à la méticilline. (2008). <http://hdl.handle.net/123456789/14414>
- [147]: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque>
- [148]: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.3.5.html>
- [149]: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antistaphyloccociques-generalites>.

- [150]: Leclercq R, (2002). Résistance des staphylocoques aux antibiotiques. *Ann Fr Anesth Réanim.* Vol: 21(5) : 375-383.
- [151]: Anne Bouvet, Laurent Schlegel et Julien Loubinoux. 2007. streptococcaceae :streptococcus, abiotrophia, granulicatella, enterococcus et autres genres apparentes. *Précis de bactériologie clinique*, N°45, p : 845-884
- [152]: Module – Bactériologie- Monsieur Jean-Claude ROBERT : Professeur honoraire et Vice-doyen - Faculté d'odontologie de Rennes 1- 25/09/2012
- [153]: Beres, S. B., and J. M. Musser. 2007. Contribution of exogenous genetic elements to the group A Streptococcus metagenome. *PLoS One* 2:
- [154]: Diop Fatou. 2002. Données sur la sensibilité aux antibiotiques des souches isolées d'infections respiratoires, osteo-articulaires et cardiovasculaires.
- [155]: Doern, Christopher D.; Burnham, Carey-Ann D. (November 2010). "It's Not Easy Being Green: the Viridans Group Streptococci, with a Focus on Pediatric Clinical Manifestations". *Journal of Clinical Microbiology.* 48 (11): 3829–3835.
- [156]: <https://www.cdc.gov/streplab/other-strep/general-methods-section2.html>.
- [157]: Richter, S. S., K. P. Heilmann, C. L. Dohrn, F. Riahi, S. E. Beekmann, and G. V. Doern. 2008. Accuracy of phenotypic methods for identification of Streptococcus pneumoniae isolates included in surveillance programs. *J. Clin. Microbiol.* 46:2184–21887
- [158]: Anupama Sapkota. Streptococcus mitis- An Overview January 6, 2021.
- [159]: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 53, 631–634 Advance Access publication 10 March 2004.
- [160]: Bonnaure-Mallet M., Chardin H., Barsotti O. 2006. Microbiologie en odontostomatologie. Paris : Maloine, P : 132-160
- [161]: Elodie Houvion. 2014. Le biofilm dentaire : composition, formation et propriétés N°6713. Académie de nancy-metzuniversité de lorraine faculté d'odontologie.
- [162]: Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, et al. (1997) Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association. *I Am Med Assoc* 277:17941801
- [163]: Mogi, A., J. I. Nishi, M. Yoshinaga, H. Harada, S. Narahara, K. Kawakami, and I. Maruyama. 1997. Increased prevalence of penicillin-resistant viridans group streptococci in Japanese children with upper respiratory infection treated by beta-lactam agents and in those with oncohematologic diseases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16:1140–1144.
- [164]: Rodríguez-Avial, I., C. Rodríguez-Avial, E. Culebras, and J. J. Picazo. 2005. In vitro activity of telithromycin against viridans group streptococci and Streptococcus bovis isolated from blood: antimicrobial susceptibility patterns in different groups of species. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:820–823
- [165]: Castanheira, M., R. N. Jones, and H. S. Sader. 2008. Update of the in vitro activity of daptomycin tested against 6710 Gram-positive cocci isolated in North America (2006). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 61:235–239.
- [166]: Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y. 2005. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism *Journal of Medical Microbiology* 54, 1093–1101.
- [167]: Jett B. D., Huycke M. M., Gilmore M. S. 1994. Virulence of enterococci. *Clinical Microbiology Reviews* 7, 462–78.

- [168]: Leclercq R, Derlot E, Weber M, Duval J. & Courvalin P. (2009). « Transferable vancomycin and teicoplanin resistance in *Enterococcus faecium* » *Antimicrob Agents Chemother.*;33(1):10-5.
- [169]: Lansing M., Prescott L.M., Harley J.P., Klein D., Linda M., (2010) ; Shewood, Christopher, J. Woolverton.. « Microbiologie »; 3ème édition française., édition de Boeckh Université.
- [170]: Sweet, R. L., & Gibbs, R. S. (2009). *Infectious diseases of the female genital tract* Lippincott Williams & Wilkins.
- [171]: Nannin, E. C., & Murray, B. E. (2006). *Enterococcus spp.* In S. H. Gillespie, & P. M. Hawkey (Eds.), *Principles and Practice of Clinical Bacteriology* (2nd ed., pp. 59-71). West Sussex UK: John Wiley & Sons, Ltd
- [172]: Calfee DP, Giannetta ET, Durbin LJ. et al. (2003) « Control of endemic vancomycin-resistant *Enterococcus* among inpatients at a university hospital » *Clinical Infectious Diseases* ;37(3):326-32.
- [173]: Berger L. (2010). *Le biofilm bactérien en endodontique* DOCTEUR, Université HENRY POINCARÉ. France.
- [174]: Leclerc H, Devriese L A, Mossel D A A. (1996) ; Taxonomical changes in intestinal (faecal) enterococci and streptococci: consequences on their use as indicators of faecal contamination in drinking water. *J Appl Bacteriol.*;81:459–466. [PubMed].
- [175]: Berche, P., Gaillard, J., Simonet, et M., *Bactériologie: Bactérie des infections humaines.* Paris: Flammarion, 1988, P. 576-592
- [176]: Le Minor, L., Veron, M., *Bactériologie médicale.* 1ère édition. Paris : Flammarion, 1982, P. 528, 529
- [177]: Teixeira, L. M., Carvalho, Maria da Gloria Siqueira, & Facklam, R. R. (2007). *Entérocoques.* In P. R. Murray (Ed.), *Manual of Clinical Microbiology* (9th ed., pp. 430-442). Washington D.C.: ASM.
- [178]: Schleifer KH. ; Kilpper-Balz R. (1984) "Transfer of *Streptococcus faecalis* and *Streptococcus faecium* to the genus *Enterococcus* nom. rev. as *Enterococcus faecalis* comb. nov. and *Enterococcus faecium* comb. nov.". *Int. J. Sys. Bacteriol.* 34: 31–34
- [179]: Bouvet A., et Couvry G. (1994). *Identification des entérocoques et microbiologie clinique.* *Méd. Mal. Infect.* 24(suppl.): 1-9.
- [180]: *Enterococcus faecium* as Next Generation Probiotics-creative biolabs- live biotherapeutics.
- [181]: LeBlanc, D., (2006). *Enterococcus.* *Prokaryotes*, 4, 175-204
- [182]: Sagar Aryal. *Biochemical Test of Enterococcus faecium* April 6, 2019.
- [183]: Sagar Aryal. *Biochemical Test and Identification of Enterococcus faecalis*, 2018.
- [184]: Stucki K; Nendaz M ; (2014) *Revue Med Suisse* ; 10 : 1918-23 ; Service de médecine interne générale ; Département de médecine interne, réhabilitation et gériatrie ; Pr Stephan Harbarth Service des maladies infectieuses Département des spécialités de médecine ; HUG, 1211 Genève 14
- [185]: Juan-Torres A, Harbarth S. (2007). Prevention of primary bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*;30(Suppl. 1):S80-7
- [186]: Franz, C., et Holzapfel, W., (2004). The genus *Enterococcus*: biotechnological and safety issues. In: Salminen, S., Von Wright, A., et Ouwehand, A., eds. *Lactic acid bacteria.*

- Microbiological and functional aspects. 3rd ed. New York, USA: Marcel Dekker, Inc, 199-248
- [187]: Willems, R. J. & Bonten, M. J. (2007). Glycopeptides-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemic city, *Curr. Opin. Infect Dis* 20, 364–390.
- [188]: R. Leclercq. Entérocoques: antibiogramme, Service de microbiologie, CHU Côte de Nacre, 14033 Caen cedex, France.
- [189]: Antibiogramme des coques Gram+ catalase- : Enterococcus, Streptococcus groupables et Streptococcus pneumoniae.
https://pedagogie.ac-montpellier.fr/sites/default/files/ressources/06_resistance_atb_strepto_et_enterococcus.pdf.
- [190]: Courvalin et Leclercq. Antibiogramme. 3eme édition. Paris : ESKA, 2012, P157-159, 247-257, 327-340
- [191]: Randani Boughazi N, Seghir M, Belouni, et al. Manuel de microbiologie .Office des publications universitaires ; 2011, 277p.
- [192]: Arsalane L, Qamouss Y, Chafik A, et al. Epidémiologie des bactéries multi résistantes dans un service de réanimation polyvalente d'un hôpital universitaire de Marrakech entre octobre 2006 et septembre 2009.les technologies de laboratoire - 2010, Volume 5, N°21.
- [193]: Blanchète JP. Règles de la consultation gynécologique. Journal de gynécologie obstétrique de la reproduction ; 2009; 38 :263-268.
- [194]: Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: A clinical update. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:657-86.
- [195]: VINCENT. J.(2000) .Bactéries multirésistantes dans les hôpitaux français : bilan en 2000et perspectives de surveillance nationale dans le cadre du Réseau d'Alerte d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN).
- [196]: <https://www.wechu.org/z-health-topics/entérobactéries-productrices-de-carbapénémases-epc>.
- [197]: Bouvet PJ, Grimont PA: Taxonomy of the genus acinetobacter. *Int J Syst Bacteriol* 1986 ; 36 : 228-240 .
- [198]: Falagas ME, Koletsi PK, Bliziotis IA : la diversité des définitions des multirésistante (mdr) et pandrug résistant (pdr) acinetobacter baumannii et pseudomonas aeruginosa. *j med microbiol.* 2006; 55 : 1619-29
- [199]: Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, Jung R. National surveillance of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48 : 4606-10. [Google Scholar]
- [200]: Shorr AF. Review of studies of the impact on Gram-negative bacterial resistance on outcomes in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37 : 1463-9. [Google Scholar]
- [201]: Lolans K, Bush K, et al : First nosocomial outbreak of Pseudomonas aeruginosa producing an integron-borne metallo-beta-lactamase (VIM-2) in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* ; 49 : 3538-40,2005.
- [202]: Brideau M et al: Mesures de prévention et de contrôle des infections à Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline (SARM) au Québec, CINQ, 978-2-550-73459-8 ,(2006).
- [203]: Zouagui S, Bekkhoucha S N et al : Situation des SARM dans l'ouest Algérien le 28 Mai 2015. 8ème Journée National d'Hygiène Hospitalièreet de lutte contre les infections associées aux soins.

- [204]: <https://www.hpci.ch/prevention/bases-theoriques/microorganismes-et-pathologies/staphylocoque-do%C3%A9-r%C3%A9sistant-%C3%A0-la>
- [205]: <https://www.hpci.ch/prevention/bases-theoriques/microorganismes-et-pathologies/ent%C3%A9rocoque-vancomycine-r%C3%A9sistant-vre-ou>
- [206]: Nabiha Bouafia, Asma Ammar, Olfa Ezzi, Asma Ben Cheikh, Mohamed Mahjoub, Wadiaa Bannour, Radhia Helali, Arwa ben salah, Bechir Achour, Dalel Ben Slimane, Abderrahim Khelif, Mansour Njah. Prospective surveillance of healthcare associated infections in a haematology-oncology department. *Int J Infect Control* 2019, v15:il doi: 10.3396/IJIC.v15i1.002.19
- [207]: BEAUCAIRE G. Infections nosocomiales. *Epidémiologie, critères du diagnostic, prévention et principe de traitement. Rev Prat*, 1997, 47:201 – 209.
- [208]: POPI. *Maladies infectieuses*. Paris : APPIT ,1999 :159-169.
- [209]: POPI. *Maladies infectieuses*. Paris : CMIT, 2003 :185-224.
- [210]: AFSSAPS. (2007). Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant, Février 2007.
- [211]: Mattingly RF., Borkof HL. (1978). Clinical Implications of uterine reflex in pregnancy. *clin Obstet Gynecol*; 21:863-73
- [212]: Goudaut C. (2008). Utilisation des bandelettes urinaires en médecine générale : enquête de pratique auprès des 229 médecins aubois. Reims : université de Reims, 130 p
- [213]: Critères diagnostiques cliniques et bactériologiques d'infection urinaire nosocomiale. http://campus.cerimes.fr/media/campus/deploiement/urologie/enseignement/urologie_6/site/html/4.html
- [214]: <http://www.cnerea.fr/UserFiles/File/national/desc-des/livre-masson-2015/infections/septicemie.pdf>
- [215]: Weinstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M., Mirrett S. et al., The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology and outcome of bacteremia and fungemia, *clin infect. Dis.* 24 (1997) 584-602.
- [216]: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-pulmonaires/pneumonie/pneumonie-nosocomiale> Sanjay Sethi, MD, University at Buffalo SUNY. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2020, pneumonies nosocomiales.
- [217]: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-a%C3%A9riennes/pneumonie/pneumonie-nosocomiale#:~:text=Traitement,Antibiotiques&text=Le%20traitement%20de%20la%20pneumonie,sp%C3%A9cifiques%20de%20la%20personne%20concern%C3%A9e>. Sanjay Sethi, MD, University at Buffalo SUNY. Manuels MSD pour le grand public. 2020, pneumonies nosocomiales.
- [218]: Fournel, L. (2017). Les infections du site opératoire. *Revue Francophone de Cicatrisation*, 1(2), 27–30. DOI:10.1016/s2468-9114(17)30345-6
- [219]: http://staff.univ-batna2.dz/sites/default/files/benammar_sonia/files/ecb_des_pus.pdf
- [220] : Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Infections nosocomiales / Inserm-la science pour la santé.

- [https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infections nosocomiales](https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infections_nosocomiales),
101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13.
- [221]: Lebrun A L, Infection Nosocomiale – Quelle prévention ? Le Figaro santé.
<https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/infection-nosocomiale/quelle-traitement>.
- [222]: Francois D ., Edouard B., Christian M ., Maric C et Renald. (2007) .Bactériologie
médical : technique usuelles .2^e édition .Elsevier Masson .274P
- [223]: Garner BH, Anderson DJ. Infect Dis Clin North Am. Surgical Site Infections: An
Update. 2016 Dec;30(4):909-929
- [224]: www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE7/.../txt_pour_pdf.htm.
- [225]: conférence de consensus SFAR –SRLF La prévention des IN en réanimation 5^e
Conférence de consensus, jeudi 20 novembre 2008 Annales Françaises d’Anesthésie et de
Réanimation (2009).
- [226]: brahim KY, Pierrotti IC, Freire MP, et al. Health care-associated infections in
hematology-oncology patients with neutropenia: A method of surveillance. Am J Infect
Control 2013; 41(11):1131–1133. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.03.299>
- [227]: Urrea M, Rives S, Cruz O, Navarro A, José García J, Estella J. Nosocomial
infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective
incidence study. Am J Infect Control 2004; 32(4): 205-208.
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2003.10.013>
- [228]: Hémopathie maligne : tout savoir sur le cancer du sang.
<https://www.passeportsante.net>
- [229]: Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization
classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report
of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November
1997. J Clin Oncol 1999; 17(12): 3835–3849.
<https://doi.org/10.1200/JCO.1999.17.12.3835>
- [230]: Huoi C, Vanhems P, Nicolle M-C, Michallet M, Bénet T (2013) Incidence of Hospital-
Acquired Pneumonia, Bacteraemia and Urinary Tract Infections in Patients with
Haematological Malignancies, 2004–2010: A Surveillance-Based Study. PLoS ONE 8(3):
e58121. doi:10.1371/journal.pone.0058121
- [231]: Montassier E, Batard E, Gastinne T, Potel G, de La Cochetiere MF (2013) Recent
changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and
antibiotic resistance. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 32:841-850.
- [232]: Klatersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, et al. (2007) Bacteraemia in
febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents 1:51-59
- [233]: Rubio M, Palau L, Vivas JR, et al. Predominance of gram-positive
microorganisms as a cause of septicemia in patients with hematological malignancies. Infect
Control Hosp Epidemiol 1994;15:101-104.
- [234]: [https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/resistances-antibiotiques/quels-sont-moyens-
prevention](https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/resistances-antibiotiques/quels-sont-moyens-prevention)
- [235] : Slaninova J. (2016). Pertinence de l’ECBU aux urgences adulte du CHU de Nantes
.Université de Nantes, Paris.40p
- [236] : Djennane F., Mohammedi D., Tiouit D., Touati D. et Rahal K. (2009). Examen
Cytobactériologique des Urines. Techniques Microbiologiques. Institut Pasteur d’Algérie.76P

- [237] : Roland Y. (2016) .Profil antibiotypique des bactéries responsables d'infection urinaire communautaires.Université de BAMAKO,Mali .97P
- [238] : Berthélémy S. (2016). L'examen cyto bactériologie des urines .N°556.Elsevier Masson SAS.
- [239] : Traig D ., Touati Y. (2017) .Etude Bactériologique des infection urinaire chez l'enfant et le nourrisson au laboratoire de microbiologie CHU –Tlemcen .Université Abou Beker Belkaïd , Tlemcen .81P.
- [240] : Frédéric et al. (2008). Les difficultés d'interprétation de l'examen cyto bactériologique des urines. Elsevier Masson SAS .N° 406.Pp 51-59.
- [241] : Brahimi L. (2013). Sensibilité aux antibiotique des entérobactéries isolées d'infection urinaire.Université de Mohammed V –Souissi . Marrakech. 73P.
- [242] : L'examen Cyto-Bactériologique des Urines (ECBU).
<https://www.lxbio.fr/lexamen-cyto-bacteriologique-des-urines-ecbu/>
- [243] : Leulmi Z. (2015). Les proteus incriminé dans les infection communautaire et hospitalière :étude moléculaire de la résistance au antibiotique .Université des Frère Mentouri Constantine .148P
- [244] : Mariam S.K. (2010).Bilan de sept (7) ans d'hémoculture en milieu hospitalier pédiatrique de Bamako .Université de Bamak., faculté de médecine, pharmacie et d'odontostomatologie .20P
- [245] : Berrezzouk M. (2008).Hémoculture : profil bactériologique et sensibilité au antibiotique à propos de 539 prélèvement collectés au laboratoire de l'hôpital Cheikh zaid a Rabat .Université de Mohammad V.77P.
- [246] : Granier F et Denis F.(2007). Hémoculture. In: Denis F., Ploy M.C., Martin C., Bingen E. et Quentin R . Bactériologie médicale: Techniques usuelles. Ed Elsevier Masson. Paris.Pp107- 115.
- [247] : Diagnostic au laboratoire des bactériémies © 2016–2020 microbiologie médicale fr.
<https://microbiologiemedicale.fr/diagnostic-laboratoire-bacteriemies-hemoculture/>
- [248]: Poly C., Denis F (2002) .L'érysipèle : donné microbiologique et pathologique. Pp296-305.
- [249] : Bassole I. (2012). Profile bactériologique des suppurations post opératoire dans les services de chirurgie digestive et traumatologique. Université d'Ougadougou .Bourkinafaso .100P.
- [250] : Sédallian A. (1988). Les méthodes de transport des prélèvements pathologiques pour la mise en évidence des anaérobies. Rev. Fr. Lab. Pp: 734-744.

Liste des annexes

<i>Annexe 1</i> : Technique de l'examen cytobactériologique des urines.....	XXXV
<i>Annexe 2</i> : Technique d'hémoculture.....	XXXVII
<i>Annexe 3</i> : Technique de l'examen cytobactériologique de pus.....	XXXIX

ANNEXES

Annexe 01

Technique de l'examen cyto bactériologique des urines

Prélèvement d'urine :

Il est préférable de recueillir des urines du matin afin d'obtenir une urine ayant séjourné suffisamment longtemps, au moins 3 à 4 heures dans la vessie, notamment en cas de diurèse importante. La méthode recommandée consiste à récupérer les urines, après un lavage hygiénique des mains et une toilette des organes génitaux externes. Après évacuation du premier jet (20ml), au moins 20 ml suivants sont recueillis dans un pot stérile, en prenant soin de ne pas toucher le bord du récipient [235].

Chez les patients sondé à demeure plutôt que de découpler sonde et collecteur si on ne pratique pas le drainage vésical clos, il est préférable après clampage en aval, de ponctionner avec une seringue ou un système d'aspiration sous vide directement la chambre de prélèvement préalablement désinfectée puis de transvaser dans un flacon stérile [236].

Une fois prélevées, les urines doivent être acheminées le plus rapidement possible au laboratoire sinon elles doivent être conservées à +4° C. La conservation du recueil doit être la plus courte possible, le transport sera fait dans un emballage réfrigérant en moins de 2 heures vers le laboratoire [237].

Méthodologie de diagnostic :

-Examen cyto bactériologique des urines :

L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est une analyse d'urines prescrite dans le cadre d'un diagnostic ou du suivi d'une infection du tractus urinaire, celui-ci étant normalement stérile. L'ECBU permet de confirmer l'infection urinaire et d'identifier l'agent responsable. La notion d'infection urinaire est liée à la présence de symptômes [238].

➤ Examen macroscopique :

L'examen macroscopique permet de noter les principaux caractères des urines émises, en l'occurrence : l'aspect qui peut être limpide, louche, trouble. La couleur qui peut être jaune pâle, ambrée, hématurique ou éventuellement colorée par les médicaments. La présence de sédiments et leur abondance donnant un aspect floconneux, cristallin, blanchâtre (phosphate), rouge brique (acide urique) ou rose [239].

➤ Examen microscopique :

Consiste un examen cytologique permet de dénombrer les éléments figurés contenus dans un volume donné de l'urine à étudier. Leur concentration est exprimée par millilitre. Cet examen est quantitatif par comptage des leucocytes et des hématies et qualitatif par recherche d'autres éléments figurés de l'urine (cristaux, cylindres, bactéries, levures, parasites) [240].

Cette examen est réalisé en dépose deux gouttes des urine homogénéisés ente lame et lamelle sans coloration puis examiner sous microscope à l'objectif 40.

➤ **Mise en culture :**

Cette étape est très importante car elle permet l'isolement et identification du (ou des) germes pathogènes afin de permettre l'étape d'identification. L'importance de cette étape réside dans le choix d'un milieu de culture adapté à la pousse des germes les plus fréquemment impliqués dans les infections urinaires, et aussi la connaissance des exigences culturelles des germes en cause [241].

Les milieux utilisés doivent permettre une numération des bactéries les plus fréquemment rencontrées, c'est à dire les entérobactéries, les *Pseudomonas*, les staphylocoques et les entérocoques qui sont toutes des bactéries peu exigeantes et à cultures rapides en routine on utilise une gélose nutritive (GN).

0.1 ml d'urine bien mélangée est diluée dans 9.9 ml d'eau distillée stérile à l'aide d'une pipette calibrée à 0.1 ml, puis 0.1 ml de cette dilution est ensuite aussitôt étalée sur une gélose nutritive). On dépose parallèlement deux goutte d'urine non diluée sur le bord de la boîte qui contient le gélose Hektoèn ou BCP ou Mac Conkey puis on étale en large strie puis en strie serrées et à chaque fois on tourne la boîte 60 degrés et on recommence l'ensemencement. Les boîtes sont incubées à 35°C pendant 18 à 24h.

Interprétation d'ECBU :

Les résultats comprennent : la numération des hématies (globules rouges) et des leucocytes (globules blancs) par mm³, la présence ou non de cristaux, de cellules épithéliales et des autres éléments éventuellement présents, la présence ou non d'un germe et éventuellement son identification, sa quantification et son antibiogramme.

Un ECBU « normal » ne doit pas comporter plus de 10 hématies et 10 leucocytes par mm³ et doit être stérile (absence de germes). S'il existe de nombreuses hématies, on parle d'hématurie. S'il existe de nombreux leucocytes, on parle de leucocyturie. Généralement, la présence de germes (à l'examen direct et/ou en culture) sans leucocyturie témoigne d'un prélèvement imparfait (contamination de l'urine lors du recueil) et n'est donc pas pathologique. En revanche, la présence de germes avec une leucocyturie signe, sauf exception, une infection urinaire. Le micro-organisme en cause est alors identifié, quantifié et un antibiogramme est réalisé. S'il existe une leucocyturie sans germe retrouvé, il peut s'agir d'une infection urinaire en cours de traitement antibiotique, d'une infection urinaire « décapitée » par un traitement antibiotique récent et/ou inadapté ou d'un germe de culture délicate.

Dans ces cas précis, le délai de culture sera prolongé de 24 heures avant de conclure à l'absence de germe. Classiquement, les germes en cause dans les infections urinaires sont : les entérobactéries (germes du tractus digestif) qui colonisent la sphère urinaire, *Escherichia coli*, klebsielles et entérocoques... ainsi que les bactéries saprophytes de la peau : staphylocoques et streptocoques et plus rarement des levures du genre *Candida*.

Il est essentiel de rappeler que, même si l'ECBU est de réalisation technique assez simple, l'interprétation de ses résultats peut être rendue délicate de par la qualité de l'échantillon (recueil des urines, type de flacon utilisé, délai d'acheminement du prélèvement au laboratoire) et la qualité des informations recueillies (contexte de la prescription, traitements antibiotiques récents ou en cours...) [242].

Annexe 02

Technique d'hémoculture

Prélèvement de sang :

Le prélèvement du sang pour hémoculture est réalisé lors de la suspicion d'une bactériémie. Il consiste à recueillir du sang, aseptiquement, au cours d'une même ponction, dans 2 flacons, type flacon de Castaneda, l'un destiné aux bactéries aérobies et l'autre aux anaérobies.

La ponction veineuse est la seule méthode valable pour prélever le sang en vue d'une culture bactériologique. Il faut prélever une quantité de sang suffisante, 10 ml chez l'adulte et 2 à 5 ml chez l'enfant [243].

Méthodologie de diagnostic :

-Hémoculture :

L'hémoculture est une technique de laboratoire dont le But est de mettre en évidence la présence ou l'absence de microorganismes (bactéries et levures) dans le sang et d'étudier leur sensibilité aux différents antibiotiques selon les cas [244].

➤ **Examen macroscopique :**

L'inspection macroscopique journalière des flacons par mirage, vise à déceler des signes d'une croissance microbienne. Une culture stérile montre en général un dépôt d'hématies recouvert d'un bouillon transparent jaune pâle. La croissance est attestée par: un dépôt flocculeux au-dessus de la couche d'hématies, un trouble uniforme ou situé juste sous la surface, une hémolyse, une coagulation du bouillon, une pellicule de surface, la production de gaz carbonique, la présence de grains blancs à la surface ou à l'intérieur de la couche de sang.

La durée d'observation varie de 10 jours à un mois surtout pour les bactéries à culture lente (Brucella) Toute positivité d'un flacon entraîne un examen microscopique [245].

➤ **Examen microscopique :**

Devant une croissance visible, le flacon est ouvert aseptiquement et une petite quantité de Bouillon est prélevé à l'aide d'une anse stérile ou d'une pipette Pasteur.

Un frottis coloré par La méthode de Gram permet de repérer la présence de germes. Le prélèvement du bouillon peut être exécuté à l'aide d'une seringue montée après désinfection de

l'opercule de caoutchouc. Un examen microscopique est complété par des repiquages sur milieux solides [244].

➤ **Mise en culture :**

Après désinfection du bouchon du flacon d'hémoculture, à l'aide d'une seringue stérile, on prélève quelques gouttes qu'on ensemence sur une gélose au sang cuit et une gélose au sang frais, les boîtes sont incubées dans une atmosphère enrichie de 5% à 10% de CO₂ à 35°C pendant 24H à 48H, un isolement sur une gélose Mac conkey pour les bacilles à Gram négatif. Des repiquages sont réalisés pour J1, J3, J10 et pour tous les flacons présentent des signes de positivité macroscopique (trouble, hémolyse, dépôt, voile en surface) [246].

Interprétation d'hémoculture [247] :

-Cas des hémocultures positives :

La difficulté de l'interprétation réside souvent dans la distinction entre les vraies bactériémies et les souillures au moment du prélèvement.

Dans la plupart des laboratoires 8 à 15% des hémocultures sont positives, mais environ 30 à 50% d'entre elles sont des faux positifs dus à des contaminations au moment du prélèvement. Pour tenter de différencier une souillure d'une vraie infection, on se base principalement sur quatre éléments : l'espèce du germe isolé (critère très important), le nombre de flacons positifs au même germe et la présence de signes cliniques.

➤ **L'espèce du germe isolé :**

L'isolement d'un germe ayant un pouvoir pathogène spécifique ne laisse planer aucun doute sur son implication dans une véritable bactériémie. Par contre l'isolement d'un germe présent naturellement sur la peau ou dans l'environnement est en faveur d'une souillure. L'interprétation est beaucoup plus délicate pour des germes qui peuvent aussi bien être responsables de vraies bactériémies que de simples contaminants.

Les *Staphylococcus à coagulase négative* ont fréquemment responsables de bactériémies (souvent en 3ème ou 4ème position derrière *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*).

Parmi les *Staphylococcus à coagulase négative*, *Staphylococcus epidermidis* est souvent isolé sur du matériel étranger (cathéters, prothèses..) ou chez des patients immuno-déprimés. Cependant les *Staphylococcus à coagulase négative* sont aussi des contaminants très fréquents des flacons d'hémocultures (85% des cas de contaminations) car ils font partie de la flore commensale de la peau.

➤ **Le nombre de flacons positifs :**

Si un même germe est isolé de plusieurs flacons, on peut conclure à une véritable bactériémie. Si sur plusieurs prélèvements, un seul flacon est positif, il faut tenir compte de l'espèce isolée.

➤ **La présence de signes cliniques :**

Il est primordial de confronter les résultats microbiologiques obtenus au laboratoire avec le contexte clinique.

➤ **La présence du même germe sur un autre site infectieux :**

L'isolement d'un même germe au niveau d'une hémoculture et d'un foyer infectieux (urine, prélèvement broncho-pulmonaire, pus abdominal, liquide céphalo-rachidien ...) ou d'une porte d'entrée (cathéter veineux central) est un argument en faveur d'une bactériémie.

-Cas des hémocultures négatives :

En règle générale, quand une hémoculture est négative, cela signifie qu'il n'y a pas de bactériémie.

Pourtant parfois il peut s'agir d'une fausse négativité due à un échec de culture dont les causes sont multiples :

Le prélèvement a été réalisé à un moment inopportun.

Le patient était sous traitement antibiotique au moment du prélèvement.

La concentration en germes du sang était insuffisante.

La bactériémie est due à un microorganisme dont la culture est difficile : *Brucella*, *Campylobacter spp*, *Legionella spp*, *Mycoplasma spp*, les bactéries anaérobies strictes. Il faut alors penser à varier les milieux de subculture et les conditions d'incubation.

NB : seules les bactéries et certains champignons cultivent dans les hémocultures, un virus ne peut pas être isolé avec cette technique.

Annexe 03

Technique de l'examen cytobactériologique de pus

Prélèvement de pus :

Le prélèvement doit être réalisé avec du matériel stérile à usage unique, selon les règles d'hygiène et d'asepsie appropriées, avant tout antibiothérapie.

Dans les cas où l'échantillons provenant de zones profondes, fermées, normalement stériles : liquides de séreuses, liquide synovial, liquide de kyste mais aussi des pus abcès parenchymateux divers (cerveau, foie, rein, os), abcès sous-cutanés, pus d'hypodermes, ou l'échantillons provenant des zones profondes communiquant avec des surfaces possédant une flore commensale : abcès de paroi, pus sinusien, abcès sous escarre, pus d'ulcère. Le prélèvement pour ces deux types d'échantillons est effectué par ponction à l'aide d'une seringue.

Dans le cas où l'échantillon provenant de zones superficielles possédant leur propre flore commensale : pus d'escarre, pus de brûlure, pus d'eczéma, prélèvement vulvaire. Le prélèvement pour ce type d'échantillon est effectué à l'aide d'un écouvillon stérile. L'acheminement au laboratoire doit être le plus rapide possible. En effet, si les prélèvements sont laissés pendant longtemps à la température ambiante, les bactéries se multiplient et peuvent fausser l'interprétation des résultats. Par ailleurs, certaines bactéries sont fragiles. Leur exposition à l'air et à la dessiccation peut les tuer [248].

Méthodologie de diagnostic :

-Etude cyto bactériologique du pus :

➤ **Examen macroscopique :**

L'aspect, la couleur et la consistance des prélèvements reçus dans une seringue ou dans un récipient stérile, doivent être soigneusement examinés.

La couleur des prélèvements qui sont généralement va du jaune-vert au rouge brun, une couleur rouge est généralement due à un mélange avec du sang ou de l'hémoglobine. Le pus peut être aussi coloré en bleu-vert par la pyocyanine ou la pyoverdine élaborée par *Pseudomonas aeruginosa*.

Le pus peut être : épais, visqueux, élastique, mélangé ou non de sang, fluide, séreux ou séro-hématique. Il peut être homogène ou granuleux. Dans certains cas, de petits grains jaunes, noirs, rouges ou blancs sont apparents.

L'odeur des prélèvements peut orienter le biologiste. En effet, une odeur fétide, excrémentielle, est l'une des caractéristiques des infections anaérobies ou mixte aérobie/anaérobie [249].

➤ **Examen microscopique :**

Il est fondamental et suffit parfois pour établir un diagnostic immédiat. Un frottis pour coloration de Gram ou coloration au bleu de méthylène et examen microscopique doit être fait pour chaque prélèvement [249].

Pour ce faire, à l'aide d'une anse, faire un frottis uniforme de la partie la plus purulente du prélèvement sur une lame propre. Dans le cas de l'écouvillon, étaler doucement l'écouvillon de coton sur la surface de la lame sans froter ni appuyer. Laisser la lame sécher à l'air ou dans une étuve. Fixer à la chaleur, colorer et examiner le frottis à l'objectif (X100).

➤ **Mise en culture**

Le prélèvement est ensemencé sur le bouillon glucosé Tamponné et incubé à 37°C pendant 24 à 48 heures à l'étuve. Le bouillon d'enrichissement est ensuite repiqué sur des milieux gélosés spécifiques (gélose au sang cuit, Héктоen, Chapman) pour l'isolement. Les boîtes doivent être maintenues pendant 24 à 48 heures à l'étuve à 37°C [250].

AMTOUT Assia
amtoutassia@gmail.com

BAKALEM Meriem
meriembk56@gmail.com

RESUME

Les infections associées aux soins (IAS) représentent un risque majeur de santé publique notamment chez les patients atteints d'hémopathie maligne. Le but de notre travail est de déterminer l'incidence des IAS, leurs répartitions par type d'hémopathie maligne et type d'infection ainsi que les germes en cause et leurs résistances au sein du service d'Oncohématologie du CAC Blida.

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étalant sur une période de 1 an allant du 1er Janvier 2020 au 31 Décembre 2020, portant sur 58 patients hospitalisés au sein du service d'Oncohématologie du CAC Blida avec 101 admissions.

Nous avons identifié 55 épisodes d'IAS chez 36 patients soit un taux de 62,07% et une incidence de 54,45% admissions. Les patients infectés sont à prédominance masculine soit un sexe ratio de 1,25. L'âge moyen est de 39 ans avec des extrêmes allant de 16 à 66 ans. La tranche d'âge de 49 à 59 ans est prédominante.

Plus de la moitié des IAS, 52,73 % (29/55) sont observées chez les patients atteints d'une LAM et 32,73% (18/55) chez les patients atteints de LAL, 10,90 % (6/55) et 3,64 % (2/55) chez les patients atteints de LNH et de LMC respectivement.

Les bactériémies sont les plus fréquentes 31 /55 épisodes (56,36%), suivies des fongémies 12/55 (21,82%), des infections anales et des infections de la sphère ORL avec 6/55 (10,91%) et 3/55(5,45%) respectivement. Les infections génitales et les infections cutanées occupent le dernier rang avec des taux de 2/55 (3,64%) et de 1 /55 (1,82%). Aucun cas d'infection urinaire ou pulmonaire n'a été rapporté.

61 bactéries et levures sont isolées avec un taux de 45/61 (73,77%) bactéries versus 16 /61 (26,23%) de levures. Les BGN sont prédominants 26/45 (57,78%) par rapport aux CGP 19/45 (42,22%). Les espèces bactériennes les plus incriminées sont représentées par : *Klebsiella pneumoniae* qui vient en tête 14,75 % (9/61) dont (2/9) sont productrices de BLSE et (3/9) sont productrices de carbapénèmes, suivi de *Staphylocoque à coagulase négative* 13,11% (8/61) dont (8/8) sont des SCNRM, *Pseudomonas aeruginosa* 11, 48 % (7/61) et *Staphylococcus aureus* 8,19 % (5/61) dont (4/5) sont des SARM. Le taux de mortalité des patients infectés est de 13,89 % (5/36).

L'incidence des IAS et la multirésistance des germes aux antibiotiques sont inquiétantes. La surveillance épidémiologique, l'observance des mesures d'hygiène et l'utilisation judicieuse des antibiotiques sont essentiels à la lutte contre ces infections.

Mots clés : Infections associées aux soins, oncohématologie, bactériémies, *Klebsiella pneumoniae*, bactéries multi résistantes, surveillance.

ABSTRACT

HAIs represent a major public health risk, particularly in patients with hematological malignancies. The aim of our work is to determine the incidence of HAIs, their distribution by type of hematological malignancy and type of infection as well as the germs involved and their resistance in the Onco-hematology department of the CAC Blida.

This is a retrospective study spread over a period of 1 year from January 1, 2020 to December 31, 2020, involving 58 patients hospitalized in the Onco-hematology department of CAC Blida with 101 admissions.

We identified 55 episodes of HAIs in 36 patients, representing a rate of 62.07% and an incidence of 54.45% of admissions. Infected patients were predominantly male, with a sex ratio of 1.25. The mean age was 39 years with extremes ranging from 16 to 66 years. The age range of 49 to 59 years was predominant.

More than half of the HAIs, 52.73% (29/55) are observed in AML patients and 32.73% (18/55) in ALL patients, 10.90% (6/55) and 3.64% (2/55) in NHL and CML patients respectively.

Bacteremia were the most frequent episodes 31/55 (56.36%), followed by fungemia 12/55 (21.82%), anal infections and ENT infections with 6/55 (10.91%) and 3/55 (5.45%) respectively. Genital and skin infections were the least frequent with rates of 2/55 (3.64%) and 1/55 (1.82%). No cases of urinary tract or pulmonary infections were reported.

61 bacteria and yeasts were isolated with a rate of 45/61 (73.77%) bacteria versus 16/61 (26.23%) yeasts. GNB were predominant 26/45 (57.78%) versus GPC 19/45 (42.22%). The most incriminated bacterial species were represented by: *Klebsiella pneumoniae* which came first 14.75% (9/61) of which (2/9) are ESBL producers and (3/9) are carbapenemas producers, followed by *coagulase negative staphylococcus* 13.11% (8/61) of which (8/8) are SNCRM, *Pseudomonas aeruginosa* 11, 48% (7/61) and *Staphylococcus aureus* 8.19% (5/61) of which (4/5) are SARM. The mortality rate of infected patients was 13.89% (5/36).

The incidence of HAIs and the multiresistance of germs to antibiotics are worrying. Epidemiological surveillance, respect of hygiene measures and judicious use of antibiotics are essential to control these infections.

Key words: Healthcare-associated infections, onco-hematology, bacteremia, *Klebsiella pneumoniae*, multi-resistant bacteria, surveillance.

